FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 20

# THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre CARBILLET

né le 21 Septembre 1939 à l'Isle sur le Doubs

---

# Contribution à l'étude du syndrome de Dubin-Johnson

---

Président : Mr J. WARTER, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 20

# THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre **CARBILLET**

né le 21 Septembre 1939 à l'Isle sur le Doubs

---

# Contribution à l'étude du syndrome de Dubin-Johnson

---

Président : Mr J. WARTER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026
UNIV.
LEIDEN
BIBL.
https://archive.org/details/IA41552704_0034

# FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen — MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires — CALLOT Jacques
FONTAINE René
Assesseur — CALLOT Jacques

## PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

ARON Claude.....Histologie
BASSET André.....Clinique Dermatologique
BUCK Paul.....Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques.....Parasitologie
CHAMBRON Jacques.....Physique Biologique
CHAUMONT André.....Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean.....Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René.....Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert.....Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges.....Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles.....Electro-Radiologie
JUNG Adolphe.....Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMERER Théophile.....Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles.....Physiologie
KLEIN Marc.....Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges.....Anatomie Normale
LE GAL Yvon.....Anatomie Pathologique
MANDEL Paul.....Chimie Biologique
METZ Bernard.....Physiologie Appliquée
METZGER Henri.....Thérapeutique
MINCK Raymond.....Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre.....Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean.....Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre.....Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert.....Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean.....Pharmacologie et Médecine Expérimentale
STAHL Jules.....Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric.....Pathologie Expérimentale
THIEBAUT François.....Clinique Neurologique
VEDRINE Jean.....Stomatologie
WAITZ Robert.....Hématologie
WARTER Julien.....Clinique Médicale A
WEISS Alfred.....Clinique Chirurgicale B
N.....Hydrologie
N.....Hygiène

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert.....Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre.....Biologie Médicale
MARESCAUX Jean.....Histologie
MARX Charles.....Physiologie
MAYER Georges.....Hématologie
ROHMER Francis.....Clinique Neurologique
SEROR Joseph.....Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges.....Anatomie

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André.....Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude.....Clinique Chirurgicale A
BUCHARD Guy.....Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc.....Clinique Médicale B
KIRN André.....Hygiène
LAVILLAUREIX Jean.....Bactériologie
MANTZ Jean-Marie.....Clinique Médicale A
MARCOUX François.....Médecine Légale
WITZ Jean-Paul.....Clinique Chirurgicale B

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel.....Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert.....Anatomie
ASCH Léopold.....Clinique Médicale A
BLOCH Roger.....Pharmacologie
BOCKEL René.....Clinique Médicale B
BRINI Alfred.....Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre.....Chimie Biologique
EBTINGER René.....Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis.....Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre.....Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques.....Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques.....Pathologie Expérimentale
ISCH François.....Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien.....Clinique Psychiatrique

JAHN Henri.....Clinique Médicale B
JUIF Jean.....Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger.....Electro-Radiologie
KELLER Bernard.....Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François.....Electro-radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Ivan.....Pathologie Chirurgicale (Cent: de Traumatologie)
KIENY René.....Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel.....Parasitologie
LANG Gabriel.....Hôpital Orthopédique Stéphani
LEVY Jean-Marc.....Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean.....Clinique Dermatologique
MAURER Charles.....Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone.....Hématologie
PHILIPPE Emile.....Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile.....Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert.....Institut de Puériculture
SACREZ André.....Clinique Médicale A
SCHAFF Georges.....Physiologie
SCHEEGANS Ernest.....Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène.....Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel.....Clinique Chirurgicale A
VERGNES René.....Physique Biologique
VINCENDON Guy.....Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond.....Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste.....Electro-radiologie (clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre.....Electro-Radiologie
WARTER Pierre.....Electro-Radiologie(Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre.....Clinique Médicale A
WILLARD Daniel.....Pédiatrie et Puériculture

## PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre.....Clinique Neurologique

## A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime.....Stomatologie
FRANCK Robert.....Stomatologie
KLOTZ Gilbert.....O.R.L.
MEHL Jacques.....Médecine Légale

## AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis
KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

## DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

## CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

## SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

---

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

# - S E R M E N T  D ' H I P P O C R A T E -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue terra les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

- A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. WARTER
Professeur de Clinique Médicale

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Son enseignement riche d'expérience et sa profonde humanité ont beaucoup influencé notre pensée

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre extrême reconnaissance.

- A NOS JUGES

- MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BATZENSCHLAGER

Professeur sans chaire

Nous avons beaucoup apprécié la finesse et la clarté de son enseignement d'anatomie pathologique

Qu'il veuille bien accepter nos vifs remerciements pour avoir bien voulu être parmi nos juges.

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. VOEGTLIN

Il nous a donné sa confiance au centre hospitalier de MULHOUSE; nous avons toujours tenté de nous en montrer digne.
C'est sous sa bienveillante autorité, que nous avons connu les premières joies de la responsabilité au lit du malade
Il nous a prouvé à maintes reprises l'intérêt qu'il portait à notre thèse

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre vive reconnaissance et de notre respectueux attachement.

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P. WEIL

Nous avons toujours suivi avec le plus grand intérêt, ses cours de pathologie digestive

En hommage très respectueux pour avoir accepté de faire partie de nos juges

- A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG.

- A MONSIEUR LE DOCTEUR J.J. LOBSTEIN

  Spécialiste en Gastro-entérologie

  Assistant au Centre Hospitalier de MULHOUSE

  Il a inspiré ce travail

  Notre formation médicale lui doit beaucoup

  Sa rigueur de raisonnement et sa probité professionnelle nous serviront d'exemple

  Toute notre gratitude lui est acquise pour l'amitié qu'il a bien voulu nous témoigner

- A MONSIEUR LE DOCTEUR A. PORTE

  Maitre de recherches au C.N.R.S.

  Nous avons souvent sollicité son amabilité et son grand savoir. Ses opinions ont profondémment influencé la conception de notre travail

- A MONSIEUR LE DOCTEUR J.C. MANDARD

  Directeur du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier de MULHOUSE

  Ses conseils et son aide nous furent précieuses

A MA FEMME

et

A MA FILLE SOPHIE

- A MES PARENTS

dont la rare abnégation m'aura permis de mener à bien de longues études. Qu'ils soient assurés de ma reconnaissance et de mon affection

- A MON FRERE

que j'ai vu avec un grand plaisir choisir à son tour la carrière médicale, et AUX SIENS

- A MA FAMILLE

- A MA BELLE-FAMILLE

- A MES ANCIENS COLLEGUES du Centre Hospitalier de MULHOUSE

Les docteurs J. DIESEL, C. FRIEDEN, P. GROFF, F. HESSEL, B. REY

qui ont bien voulu m'offrir leur amitié.

- A MES AMIS

# I N T R O D U C T I O N

- Historique

- Cadre nosologique de l'affection

- But du travail.

C'est en 1954, que DUBIN et JOHNSON d'une part, SPRINZ et NELSON d'autre part décrivaient une nouvelle maladie dans le cadre des ictères chroniques dits idiopathiques.

En effet, sous le terme "d'ictère chronique idiopathique avec pigment non identifié dans les cellules hépatiques" ces auteurs contribuaient à la dissociation de la cholémie familiale, concept purement clinique établi par GILBERT au début du siècle, et consistant en un ictère chronique, léger et bénin.

Depuis les travaux de HIGMANS VAN DEN BERG et la compréhension de la conjugaison glycuronique de la bilirubine, on classe actuellement les ictères métaboliques constitutionnels en deux catégories : les ictères à bilirubinémie libre et les ictères à bilirubinémie conjuguée.

Au premier groupe appartiennent le syndrome de GILBERT (cholémie familiale simple, ictère juvénile intermittent ou syndrome de MEULENGRACHT) et l'ictère non hémolytique de CRIGLER et NAJJAR du nouveau-né. Il existe ici une perturbation du mécanisme de conjugaison de la bilirubine à l'acide glycuronique.

C'est dans le second groupe qu'à côté du syndrome de ROTOR, MANAHAN et FLORENTIN, se place le syndrome de DUBIN-JOHNSON. L'hyperbilirubinémie est ici en réalité mixte mais à prédominance conjuguée. La perturbation touche alors le mécanisme d'élimination de la bilirubine conjuguée de l'hépatocyte au canalicule biliaire.

Dans ces ictères, tout stigmate d'hémolyse est exclu

et n'entre en jeu qu'une anomalie du métabolisme de la bilirubine.

De plus, un pigment intra-hépatique qui donne à la glande une couleur noire tout à fait spéciale confère au syndrome de DUBIN-JOHNSON une allure et un intérêt particuliers. La nature de ce pigment est controversée et semble variable : lipofuchsine pour les uns, mélanine pour d'autres. En tout cas il ne s'agit ni de bilirubine, ni de fer.

D'autre part les rapports du pigment avec le métabolisme de la bilirubine, son rôle dans la pathogénie de l'ictère - cause ou conséquence de ce dernier ? - restent avec d'autres particularités biologiques du syndrome de DUBIN-JOHNSON autant de problèmes intéressants et curieux à élucider complètement.

Nous nous proposons d'ajouter aux rares cas de syndrome de DUBIN JOHNSON décrits en langue française, notre propre observation. L'étude en a été aussi complète que possible tant sur le plan clinique que biologique et histologique (microscopie optique et microscopie électronique). Aprés la description de notre cas suivant ce plan, nous le confronterons aux données de la littérature pour tenter de discuter les aspects encore obscurs concernant la pathogénie de cet ictère et ses rapports avec les autres ictères métaboliques.

## ETUDE CLINIQUE

- Antécédents pathologiques
- Symptomatologie et examen clinique
- Examens biologiques, radiologiques et de spécialité
- Laparoscopie
- Examen histologique
    - microscopie optique
    - microscopie électronique
- Enquête familiale
- Traitement

La malade, Mademoiselle G..... Françoise, est vue pour la première fois début 1965 à l'âge de 35 ans. Elle est originaire d'une vallée vosgienne.

Le premier antécédent pathologique se situe à l'âge de 30 ans et consiste en une appendicectomie pour appendicite subaigüe. L'intervention se passe bien et ne donne lieu à aucune complication, en particulier il n'apparaît pas d'ictère dans les suites chirurgicales.

Peu de temps aprés l'intervention, commencent des troubles digestifs de type hépato-biliaire. La malade souffre par intermittence de la région de l'hypocondre droit. Ces douleurs, qui n'irradient pas, s'accompagnent de céphalées avec vertiges, d'anorexie, de nausées et même de vomissements biliaires. Donc il s'agit d'une symptomatologie qui évoque la "Crise des trois jours" de GUTTMANN.

Devant la persistance de ces troubles malgré le traitement symptomatique une cholécystographie est pratiquée. Nous avons pu voir ces clichés radiologiques anciens et il semble que la vésicule biliaire soit très faiblement opacifiée. Quoi qu'il en soit, une cholécystectomie est décidée et pratiquée au cours de l'année 1961. Le chirurgien enlève une vésicule non inflammatoire contenant une bile épaisse et une certaine quantité de boue biliaire. Il n'y a pas de calculs et rien n'est noté de spécial concernant la coloration du foie. La voie biliaire principale n'est pas explorée, ni instrumentalement, ni radiologiquement.

Cependant, fait intéressant, un ictère apparaît deux jours aprés l'intervention. Il s'agit d'un ictère moyennement foncé sans décoloration des selles, urines foncées, sans prurit et qui dure quatre jours seulement. Le chirurgien n'a malheureusement conservé aucun document biologique concernant cet épisode ictérique.

Aprés cette intervention, la malade reste très asthénique, les troubles digestifs persistent et elle abandonne ses activités professionnelles pendant deux ans et demi.

En 1953, Mademoiselle G..... Françoise, avait accouché normalement d'un enfant de sexe masculin. La grossesse avait été tout à fait normale ainsi que les suites de couche en dehors d'un abcès unique du sein pendant l'allaitement, incisé et d'évolution vite favorable. A aucun moment Melle G... n'avait présenté de symptomatologie ictérique.

C'est donc au début de l'année 1965 que la malade est adressée dans le service. Depuis la cholécystectomie de 1961, son état de santé ne s'est pas amélioré, bien au contraire. Elle se plaint maintenant d'épigastralgies avec irradiations bilatérales en ceinture et d'une impression désagréable de gonflement, de plénitude gastrique, provoquant une gêne fonctionnelle à la respiration. Tous ces troubles, bien que permanents, sont majorés aprés la prise d'aliments. L'appétit est moyen, la perte de poids aurait été de près de quinze kilogrammes depuis la cholécystectomie.

La malade insiste beaucoup, de surcroît, sur une asthénie tenace qui l'oblige à interrompre son travail à plu-

sieurs reprises. Par ailleurs elle est réglée régulièrement toutes les quatre semaines, mais signale une oligoménorrhée.

A l'examen, la malade présente un bon état de nutrition et on est de suite attiré par un subictère conjonctival net. Les téguments, dans certaines conditions d'éclairage présentent seulement une très discrète coloration jaunâtre; la palpation abdominale révèle alors une augmentation du volume du foie. Ce dernier dépasse le rebord costal de huit centimètres; il est surtout perçu dans le creux épigastrique. Sa consistance est normale, la surface en est régulière et la palpation est complètement indolore. La rate n'est pas perçue et la palpation du reste de l'abdomen ne révèle rien d'anormal. Il n'ay a pas de circulation collatérale abdominale. Les fosses lombaires sont libres.

Par ailleurs le coeur est régulier quoique un peu rapide, ses bruits sont normaux, il n'y a pas de souffle orificiel, la tension artérielle est à 15/9 et les artères sont perméables aux quatre membres. L'auscultation pulmonaire est normale de même que l'examen neurologique; la thyroïde n'est pas augmentée de volume et la palpation des aires ganglionnaires enfin, ne révèle aucune adénomégalie. Les selles sont normalement colorées, les urines sont par contre parfois légèrement plus foncées que la normale.

Donc l'examen clinique met essentiellement en évidence un subictère conjonctival et une hépatomégalie chez une malade qui a présenté un unique épisode ictèrique dans les suites d'une cholécystectomie. L'éthylisme semble exclu tant

par l'anamnèse de la malade et de sa famille que par l'absence de stigmates cliniques d'éthylisme chronique. Il n'existe aucune notion de séjour en pays tropical.

Il reste à signaler, un état subfébrile, par intermittence, entre 37°8 et 38°.

Aussi allons nous demander un ensemble d'examens biologiques : la bilirubinémie, tout d'abord, est recherchée à plusieurs reprises, et ceci à de nombreuses semaines d'intervalle, alors que la malade est réhospitalisée ou qu'elle est vue en consultation.

| | Bilirubine directe | Bilirubine indirecte |
|---|---|---|
| - 04.02.1965 | 0 | 7 mg |
| 16.02.1965 | 8 mg | 6 mg |
| 02.03.1965 | 0 | 10 mg |
| 05.03.1965 | 0 | 11 mg |
| 29.04.1965 | 4 mg | 7 mg |
| 10.06.1965 | 4 mg | 4 mg |
| 02.10.1967 | 4 mg | 9mg |

Nous remarquons immédiatement que la bilirubinémie directe est très faible et même parfois absente.

Les tests hépatiques de floculation pratiqués à deux reprises furent positifs sauf le test de GROS.

| | | |
|---|---|---|
| - Le 22.04.1965 | Test de GROS | : 2,4 cc Négatif |
| | Test de HANGER | : Positif +++ |
| | Test de THYMOL | : 34 U.V. Positif +++ |
| - le 22.05.1965 | Test de HANGER | : Positif +++ |
| | Test de GROS | : 2,4 cc Négatif |
| | Test de THYMOL | : Positif +++ |

Par contre le proteïnogramme ne montre pas de déséquilibre des protéines sériques.

| | en % | en gr |
|---|---|---|
| Protides Totaux | | 79 |
| - Albumine | 53,6% | 42,3 |
| - Globulines | | |
| α 1 | 3,8% | 3,0 |
| α 2 | 9,4% | 7,4 |
| β | 10,2% | 8,1 |
| γ | 23,0% | 18,2 |

Avec un rapport A/Gl = 1,16

Le même examen a donné par la suite des résultats comparables.

Le cholestérol estérifié est à 1 gr 45 par litre pour un taux total de cholestérol de 2 gr 40 par litre. La valeur de l'urée sanguine est normale : 0,15; 0,18; 0,28 gr/litre, de même que celle du fibrogène : 4,60 gr/litre. Les transaminases du sérum ne sont pas augmentées

| | |
|---|---|
| S G O T | 9 unités |
| S G P T | 5 unités |

L'épreuve à la bromo - sulfone - phtaleine de ROSENTHAL, a donné lieu à deux reprises à une réascension du taux de la BSP dans le sérum :

Retention de colorant

| | |
|---|---|
| 15' aprés injection | 30 % |
| 30' aprés injection | 20 % |
| 45' aprés injection | 27 % |
| 60' aprés injection | 43,5 % |

se traduisant ainsi sur un diagramme :

Rétention de BSP

50 %

Donc la rétention du colorant qui décroît d'une façon pratiquement normale jusqu'à la 30 ème minute subit très rapidement une importante augmentation.

Par ailleurs l'image sanguine est normale :

Hémoglobine : 80 %
Globules rouges par mm3 : 4 000.000.
Indice colorimétrique : 1
Globules blancs par mm3 : 7.200

- Polynucléaires neutrophiles 71
- Polynucléaires éosinophiles 0,5
- Polynucléaires basophiles 0,5
- Monocytes 5,5
- Lymphocytes 22
- Plasmocytes 0

Une hémolyse a pu être éliminée d'abord par l'absence d'une hyperbilirubinémie indirecte - taux toujours inférieur à 10mgr/litre-par la numération des réticulocytes dans le sang qui était normale ainsi que la sidérémie : 95 %, avec une sidérophylline à 200 mg % et un coefficient de saturation à 34. La recherche de la résistance globulaire en solution hypotomique a donné les résultats suivants :

- début d'hémolyse à 4,6 %
- hémolyse totale à 2,8 %

D'autre part la recherche d'hémoglobine alcalino-résistante était négative. Les test de COOMBS étaient également négatifs et le stercobilinogène fécal n'existait qu'à l'état de traces.

Dans le sang nous avons également pratiqué :

- un lipidogramme :
  lipide totaux 6,4
  A 21,4
  [illegible] 24,4
  (rapide)
  (lent ) 54,2
- la glycémie : 0,90 g/l, 1,05 G/l, 1,15 g/l

- Amylases : 30 unités Somogyi %
- Lipases : 1,2 unités
- Phosphore : 36 mg/l
- Calcium : 100 mg/l
- Phosphatase alcaline : 0,9 U B
- Phosphatase acide : 3,2 U B R
- Aldolase : 24 unités
- Deshydrogenase lactique : 312 unités
- Réaction de BORDET-WASSERMANN : négative
- Cuprémie : 118 %
- Phosphoaminolipides : 1,4 g
- Glycérides + stérides : 5,0 g
- Groupe sanguin : A 1 Positif
- Vitesse de sédimentation globulaire : 11/13, 8/24 puis 9/24

Dans les urines les pigments biliaires étaient constamment absents, par contre la recherche de sels biliaires était positive ou légèrement positive à deux reprises.

La cytologie du sédiment urinaire était la suivante :

- Culot minime
- Hématies rares
- Leucocytes rares
- microbes : 0
- Cylindres : 0
- Cristaux oxalates : présence +
- Cellules épithéliales : extra-rénales isolées quelques et en placards
- les cultures étaient stériles

Par minute, les éléments figurés de l'urine étaient :

- Hématies : 750
- Leucocytes : 750
- Cylindres : 0

La recherche des prophyrines et coproporphyrines, s'est montrée négative.

Le dosage des stéroides urinaires a donné les résultats suivants :

- 17 cétostéroïdes : 4 mg 5 par 24 H.
- 11 oxystéroïdes : 3 mg 7 par 24 H.
- 17 hydroxystéroïdes : 4 mg 6 par 24 H.

Nous avons recherché la valeur par 24 H. des catécholamines urinaires :

- Adrénaline : 18,5/24 H.
- Noradrénaline : 30/24 H.
- Pour une taux de creatinine de 0,75g/24 H.

Ainsi que la chromatographie des acides aminés urinaires :

- Acide aspartique 15,5 mg/24 H.
- Acide glutamique 1,5 mg/24 H.
- Sérine 15,0 mg/24 H.
- Glycocolle 96 mg/24H.
- Thréonine 10,1 mg/24 H.
- Alanine 2,2 mg /24H.
- Glutamine 20,3 mg/24 H.

Azote total 9,9 g/24 H.
Azote aminé 487 mg/24 H.

Pour un volume urinaire de 750 cc.

La recherche de mélanine dans les urines enfin, s'est montrée négative à 5 reprises que ce soit à quelques jours ou à quelques semaines d'intervalle.

La bile prélevée par tubage duodénal était verdâtre et limpide, d'un PH de 6,5 et l'étude du sédiment a donné les résultats suivants :

- Culot : minime
- Hématies : 0
- Leucocytes : isolés quelques
- Microbes : 0
- Cristaux : 0
- Parasites : 0
- Cellules : pavimenteuses isolées quelques, cylindriques en amas
- Gouttelettes huileuses
- Cultures stériles

La B.S.P. injectée par voie intraveineuse est apparue dans la bile aprés 14 mn. La recherche de parasites dans les selles s'est avérée négative.

En même temps qu'étaient pratiqués les examens biologiques nous faisions effectuer quelques radiographies

- Thorax : Pas d'infiltration pummonaire apparente, tout au plus discrète accentuation de la trame dans les régions sous-hilaires, à la limite de la normale. Silhouette cardiaque normale.

En raison des épigastralgies nous demandions des radiographies de l'estomac aprés repas baryté :

- L'estomac contient à jeûn du liquide et présente des plis muqueux épaissis. Pas d'ulcère visible. Pas de hernie, ni de reflux oesophagien. Aérocolie gauche marquant une empreinte sur la grande courbure gastrique. L'évacuation de l'estomac se fait normalement.

- Duodénum : bulbe sans ulcère; légère stase au genou inférieur. Aprés 2 heures la quasi-totalité du repas se trouve dans l'intestin grêle.

- Conclusion : signe de gastrite. Aérocolie gauche

Les radiographies de la région vésiculaire à vide ne montraient pas de calculs.

A la cholangiographie enfin, il n'y avait pas d'opacification nette de la voie biliaire. Le radiologue envisageait tout au plus la possibilité de traces de produit opaque dans le cholédoque aprés deux heures. On ne pratiquait pas de clichés plus tardifs.

En possession de ces documents biologiques et radiologiques, nous envisagions alors une laparoscopie qui va se révéler capitale pour l'établissement du diagnostic.

Le pneumopéritoine est pratiqué à l'aide de l'appareil de FOURES : 3,7 litres d'air sont introduits sans incidents.

La laparoscopie est effectuée grâce à l'appareil de PERGOLA par voie latéro-sus ombilicale gauche. Nous avons une bonne visibilité sur le lobe gauche du foie, le lobe droit étant en partie caché par une adhérence, séquelle de la cholecystectomie.

On est frappé par la couleur très foncée, gris-brun, inhabituelle du foie, qui est augmenté de volume.

Sa surface est par ailleurs lisse et régulière, son bord antérieur mousse. La vision de près met en évidence une discrète moucheture de couleur verte sur fond foncé. Le ligament falciforme est d'aspect normal. Pas de signes d'hypertension portale. La rate n'est pas visible et le reste de la cavité abdominale est sans particularités.

Nous envisageons comme plus probable l'existence d'une surcharge pigmentaire et devant la couleur grise presque noir de la glande hépatique, nous évoquons déjà le syndrome de DUBIN-JOHNSON. L'examen histologique après ponction-biopsie hépatique allait confirmer ce diagnostic. Nous en reparlerons au chapitre de l'histologie.

Parmi les autres examens complémentaires nous citerons encore :

- L'électrocardiogramme qui a montré une tachycardie sinusale avec conduction auriculo-ventriculaire normale. On remarquait l'existence d'un bas voltage généralisé dans toutes les dérivations et un très discret décalage inférieur de

ST en D1 - D2 - V4 et V6. Cependant compte tenu de l'âge de la malade ce tracé est dans les limites de la normale.

L'examen du fond de l'oeil a montré une capillarose prononcée au pole postérieur. Il n'existait pas de dépot mélanique. Le dosage de l'acidité du suc gastrique s'est montré normal.

L'examen gynécologique demandé en raison de douleurs au niveau du petit bassin et de leucorrhées a mis en évidence une grosse endocervicite.

Un électroencéphalogramme enfin; pratiqué environ 2 ans aprés la découverte de la maladie pour des sensations vertigineuses accusées par la maladie a montré au repos une activité électrique très peu voltée, irrégulière. L'activité alpha occipitale est très sporadique et elle est le plus souvent remplacée par des rythmes rapides et des ondes théta non focalisées. Cette activité reste cependant symétrique et réagit correctement à l'ouverture des yeux. Elle n'est pas notablement modifiée par l'hyperpnée. Lors de la SLI on note un entraînement des rythmes occipitaux bilatéral et symétrique pour de nombreuses fréquences d'éclairs lumineux. En conclusion il s'agit de tracés désynchronisés mais sans anomalie spécifique.

L'examen histophatologique a confirmé le diagnostic que nous avait fait pressentir la laparoscopie.

Une carotte hépatique de 2 cm de long a été prélevée au sein du lobe droit du foie, par ponction à l'aiguille de MENGHINI.

Ce fragment hépatique était de couleur très foncée, noirâtre. Son examen a donné le résultat suivant :

"Tissu hépatique dont les través et les cellules ont une morphologie normale. La plupart des cellules hépatiques sont surchargées par un pigment ocre à gros grains irréguliers, très réfringents paraissant concentrés surtout autour des capillicules. Il semble exister de plus une très fine pigmentation diffuse dans la cellule hépatique à la limite de la visibilité, formant une sorte de fin nuage.

Les colorations mettant en évidence le fer et la bile sont négatives.

Le pigment réduit de façon modéré le nitrate d'argent amoniacal, ceci aussi bien pour les gros grains, que pour ceux à la limite de la visibilité.

Pas de signes histologiques de malignité ou de tuberculose dans ce matériel" (Dr. J.C. MANDARD).

Une seconde biopsie, pratiquée également avec l'aiguille de MENGHINI, a permis d'étudier des coupes ultrafines de parenchyme hématique au microscope électronique (A. PORTE et Collègues) Notre but était de rechercher des modifications cytologiques pouvant expliquer le trouble du métabolisme de la bilirubine.

Le matériel biopsique a été fixé à l'acide osmique tamponné au véronal acétate selon PALADE et inclus à l'araldite. Des coupes semi-fines du même matériel sont colorées selon diverses méthodes aprés dissolution de l'araldite par le méthoxyde de soude.

Les cellules hépatiques présentent des modifications cytoplasmiques dont les plus remarquables sont en dehors d'une accumulation de corps denses hétèrogènes au pôle biliaire, une prolifération du système réticulaire cytoplasmique sous son aspect vésiculaire lisse et des transformations mitochondriales consistant en un arrangement particulier des membranes internes.

Les citernes ergastoplasmiques sont peu nombreuses. Dans la plupart des cellules le réticulum cytoplasmique prédomine sous forme d'éléments vésiculaires lisses et ces vésicules sont en majorité complètement dégranulées. Leur taille est extrêmement variable et elle renferme un matériel floconneux et granulaire que l'on retrouve aussi dans les cavités ergastoplasmiques et golgiennes mais qui est plus concentré dans les vésicules lisses du système réticulaire. Le glycogène se raréfie au voisinage des citernes ergastoplasmiques (C'est dans le foie un phénomène d'observation courante facile à reproduire expérimentalement).

Les structures golgiennes apparaissent dans la région apicale comme des amas de grandes vacuoles entourées de petites vésicules à contenu dense et à parois encroûtées. Les complexes vacuolaires sont souvent en rapport étroit avec les éléments réticulaires lisses et certains aspects suggèrent qu'une incorporation de vésicules lisses s'effectue à leur niveau. Les petites vésicules denses migrent isolément ou par groupes à distance des grandes cavités golgiennes.

Elles sont particulièrement nombreuses dans la bordure cytoplasmique des canalicules. Elles s'agglomèrent très souvent en formant des corps multivésiculaires à l'intérieur desquels elles fusionnent en donnant naissance à un matériel

amorphe. Ces vésicules denses peuvent aussi s'agglomérer de façon plus irrégulière en plages confluentes qui sont le siège des mêmes transformations que les corps multivésiculaires proprement dits. C'est à partir des différents types d'agglomérats vésiculaires que se forment les structures denses de type lipopigment qui s'accumulent au pôle apical des hépatocytes.

Les mitochondries présentent pour la plupart leur aspect habituel dans le foie. Cependant certaines sont le siège de modifications décrites par JEZEQUEL lors d'affections hépatiques variées. Les membranes internes se groupent en formant des faisceaux de structures tubulaires parallèles. La plus grande partie de l'aire matricielle apparaît finalement dépourvue de membranes internes qui s'associent en amas périphériques ou centraux. Il n'y a pas de signe de dégénérescence nucléaire et cytoplasmique.

Les pigments plus ou moins volumineux accumulés dans le cytoplasme apical ont une structure très comparable à celle des lipopigments qu'on peut observer dans l'hépatocyte humain dans d'autres conditions. Ils sont constitués par un matériel granulaire fortement osmiophile qui se forme par condensation d'une substance grumeleuse. Des zônes vacuolaires d'aspect grisâtre existent en nombre variable dans ces masses pigmentaires, ébauchant un aspect en mosaïque caractéristique des lipopigments, mais elles sont moins nombreuses que dans les lipopigments habituels de la cellule hépatique. Autour du matériel dense on observe le plus souvent une couche périphérique plus ou moins étendue de substance grumeleuse délimitée par une fine membrane discontinue. Par endroits, il n'existe aucune limite précise entre cette couche et les organites cytoplasmiques qu'elle semble refouler. Des plages de

substance matricielle peuvent s'observer avec seulement quelques noyaux de condensation; dans d'autres au contraire la condensation est plus marquée et plus massive ; les pigments apparaissant alors comme des masses très osmiophiles et presque homogènes. On trouve à côté de pigments volumineux, des pigments de petite taille et de même structure. Certains sont plus complexes : cernés par une membrane nette, ils renferment en plus des mottes denses, des formations lamellaires.

Les pigments sur coupes à paraffine (fixation formol) présentent une couleur naturelle brun-jaune. Ils se colorent intensément en bleu-vert au bleu de nil et au bleu de toluidine; ils réduisent le ferricyannure (réaction de SCHMORL fortement positive) et le nitrate d'argent amoniacal. Certaines réactions sont en faveur d'une composante lipidique et de la présence d'acides gras non saturés : aprés coloration au bleu de NIL à pH inférieur à 1 les pigments se décolorent rapidement dans l'acétone; aprés digestion duglycogène par l'amylase salivaire, ils peuvent être colorés au P.A.S. à condition de les soumettre à une action prolongée (2 heures) de l'acide périodique; enfin ils se colorent intensément au permenganate - Schiff, suivant la technique de CASELLA. Les tests utilisés pour la mise en évidence des doubles liaisons sont négatifs. Les pigments ne fixent pas l'huile rouge mais se colorent partiellement au noir Soudan.

Les canalicules biliaires ont un aspect normal, l'allure et le nombre des microvillosités ne semblent pas modifiés. La bordure cytoplasmique dense renferme de nombreuses vésicules à parois souvent encroûtées. Quelques vacu-

cles à contenu filamenteux correspondant aux pigments biliaires peuvent s'observer au voisinage des canalicules mais en trop petit nombre pour évoquer une cholostase. Aucun pigment n'a été vu dans la lumière des canalicules.

Les espaces de DISSE sont souvent élargis et renferment en plus d'un matériel amorphe que l'on observe également dans la lumière sinusale, des faisceaux denses de fibrilles collagènes qui s'insinuent entre les cellules hépatiques. Les cellules de KUPFER renferment fréquemment des lipopigments et de volumineuses inclusions lipidiques.

Les images les plus remarquables observées dans la région vasculaire sont celles des débris provenant des hépatocytes, présents dans les espaces de DISSE et la lumière des sinus. La membrane plasmique des hépatocytes disparaît partiellement et des secteurs de cytoplasme se détachent de la cellule. Les fragments de cellules sont bien reconnaissables par leur association de vésicules lisses et de glycogène et leur mitochondries intactes. L'endothélium vasculaire est généralement bien conservé.

Donc l'accumulation de lipopigments dérivés de structures golgiennes et la prolifération du reticulum cytoplasmique sous forme d'éléments vésiculaires lisses, sont les modifications les plus caractéristiques des hépatocytes dans notre cas.

Le syndrome de DUBIN-JOHNSON paraissant être une affection congénitale et s'accompagnant d'un contexte familial, nous avons tenté de pratiquer une enquête parmi les membres de la famille de notre malade. Malheureusement nous n'avons pu effectuer,pour des raisons matérielles, tous les examens que nous souhaitions - en particulier l'épreuve à la B.S.P. - et d'autre part tous n'ont pas accepté de se prêter à nos investigations et parmi ces derniers, le propre fils de notre malade, âgé de 14 ans.

Dans les antécédents familiaux ont note l'hospitalisation d'un frère de la mère de notre malade en 1961. Il était âgé de 39 ans et admis pour amaigrissement et anorexie. Il s'agissait d'un éthylique chronique et on signalait à cette époque un gros foie et un subictère conjonctival. Il existait une importante dysglobulinémie. Les test hépatiques de floculation étaient partiellement positifs et la bilirubine totale à 12 mg/litre. L'épreuve à la B.S.P. n'a malheureusement pas été pratiquée. Le malade est décédé 1 an aprés à son domicile, apparemment dans un tableau de cirrhose décompensée.

Parmi les autres membres de la famille aucun semble-t-il n'a présenté d'ictère, sauf le frère de la malade, mais il s'agissait très probablement d'un ictère infectieux puisqu'il se trouvait alors militaire en Afrique du Nord où les épidémies d'hépatite virale étaient fréquentes au sein du contingent.

Finalement nous avons pu examiner la mère de la malade âgée de 60 ans,son frère âgé de 31 ans, un cousin au 1er degré âgé de 15 ans et une cousine au 1er degré âgée de 17 ans. Ces deux derniers sont les enfants de l'oncle de notre

malade décédé de cirrhose du foie et présentent des troubles de type hépato-biliaire.

Cliniquement, seul le frère de la malade présentait un subictère conjonctival discret. Aucun des sujets examinés n'avait une hépatomégalie.

Sur le plan biologique nous avons recherché dans le sang, la bilirubine; dans les urines, les sels et les pigments biliaires ainsi que la mélanine.

Aucun ne présentait d'hyperbilirubinémie, en particulier la bilirubine directe était absente et la recherche de mélanine s'est montrée négative dans tous les cas.

Pour terminer l'étude clinique, indiquons nos essais thérapeutiques qui furent décevants. Nous avons tout d'abord associé des cholérétiques légers à des antispasmodiques. Ainsi l'association solution de Bourget et n'butylhyoscine (Buscopan) qui n'apporta qu'une très discrète amélioration des signes fonctionnels. D'autres antispasmodiques comme la Propyromazine (Diaspasmyl), le Tropenzyle (Palérol) furent essayés sans plus de succès. C'est le sorbitol qui est pourtant une médication cholagogue, qui procure à la malade le plus de soulagement, diminuant les douleurs de l'hypocondre droit et améliorant les signes dyspeptiques, beaucoup mieux que la belladone ou l'ésérine.

Cependant, depuis près de 3 ans que nous connaissons la malade la symptomatologie reste pratiquement inchangée,

faite de douleurs discrètes mais fréquentes de l'étage supérieur de l'abdomen et surtout une asthénie persistante à laquelle s'ajoute actuellement un certain nervosisme et une dyspnée d'effort sans qu'il y ait des modifications à l'électrocardiogramme, récemment contrôlé.

## D I S C U S S I O N

- Particularités séméiologiques de notre cas
  - notion de formes cliniques intermédiaires
  - notion d'excrétion hépatique préférentielle
- Nature et signification du pigment intrahépatique
- Problème pathogénique : vice métabolique congénital ?
- Problème nosologique

Notre cas réunit les critères principaux du diagnostic de syndrome de DUBIN-JOHNSON (subictère, remontée de la courbe d'épuration de la B.S.P., non opacification radiologique de l'arbre biliaire, aspect laparoscopique et image histologique) et comparé à la littérature en offre un tableau très superposable. Cependant nous voudrions insister sur certaines particularités sémiologiques que nous jugeons dignes d'intérêt et qui nous permettront d'évoquer les incertitudes concernant la pathogènie de la maladie. Pour terminer nous aimerions poser le problème nosologique et discuter la place du syndrome de DUBIN-JOHNSON au sein des ictères métaboliques.

Le diagnostic a été posé chez notre malade assez tardivement à l'âge de 35 ans. La maladie est découverte habituellement avant 30 ans, bien que dans quelques cas le diagnostic ait été porté à 70 ans et plus. Nous remarquerons surtout dans le cas présent la très longue période de latence, l'insidiosité de la maladie liée à l'absence de poussées ictériques spontanées et l'importance de la symptomatologie subjective.

La période de latence, cliniquement muette, fut en effet très longue. Aucun subictère ne fut remarqué dans l'enfance, aucun trouble digestif n'attira l'attention et ce n'est qu'à l'âge de 30 ans, quelques mois avant l'appendicectomie qu'apparurent des douleurs abdominales et des troubles dyspeptiques.

La maladie fut insidieuse. En effet on ne retrouve pas le caractère habituel de l'ictère à poussées spontanées

successives séparées de périodes de rémissions qui peuvent d'ailleurs être fort longues dans certains cas - jusqu'à 15 années - En dehors de l'ictère post-opératoire aprés la cholécystectomie il n'y eut jamais d'ictère franc. La malade n'avait même pas remarqué son subictère conjonctival. Par ailleurs la poussée ictérique est souvent déclanchée ou bien l'ictère est aggravé par une affection intercurrente : une infection, un traumatisme, un épisode fébrile, la grossesse même; il semble que "les interventions chirurgicales provoquent régulièrement une recrudescence de l'ictère quelle que soit l'intervention pratiquée" (P. BRISBOIS)

Dans notre cas il est curieux de constater que ni l'appendicectomie, ni la grossesse et l'accouchement, ni l'abcès du sein n'ont provoqué d'épisode ictérique mais que la cholecystectomie, elle, a été suivie de la seule poussée franchement ictérique qu'ait jamais présenté la malade. Cette poussée, bien que nous ne possédions pas de documents biologiques la concernant procède bien, pensons-nous, de cette particularité de l'ictère de DUBIN-JOHSON d'être exarcerbé par une intervention chirurgicale. Les caractéres de cet ictère en effet ne sont pas en faveur d'une rétention et une cause traumatique semble exclue puisque le chirurgien n'a pratiqué aucune exploration instrumentale ou radiomanométrique. Notons que la vésicule biliaire ne contenait pas de calculs bien que l'association avec une lithiase soit possible - dans environ 10 % des cas (DUBIN) - Notons également que la grossesse est l'accouchement non seulement

n'ont pas eu leur rôle ictérigène possible mais se sont déroulés très normalement alors qu'ont été décrits des avortements ou des malformations foetales. D'autre part, à postériori, on pourrait émettre quelque doute quant à la réalité de l'appendicite. Nous n'avons pu obtenir de renseignements concernant cette intervention, mais les vagues douleurs intermittentes para-ombilicales droites accusées alors par la malade pouvaient très bien s'intégrer dans le tableau symptomatique du syndrome de DUBIN-JOHNSON.

La symptomatologie subjective a revêtu dans notre cas une sévérité inhabituelle. Elle est cependant comparable dans sa forme aux autres cas décrits. S'il n'y a jamais eu de coliques hépatiques franches la symptomatologie évoquait pourtant une affection hépato-biliaire avec les douleurs de l'hypocondre droit (sans irradiation scapulaire) les nausées, les vomissements biliaires. Si la cholécystectomie a quelque peu amélioré ces symptômes, les troubles dyspeptiques par contre persistent et prennent une grande part dans l'inconfort de notre malade : digestion lente avec impression désagréable de plénitude gastrique, gêne fonctionnelle à la respiration, éructations, pesanteur épigastrique douloureuse.

Même s'il ne semble"pas y avoir de corrélation entre l'importance des symptômes et l'intensité de l'ictère" (BRISBOIS des troubles dyspeptiques aussi prononcés sont inhabituels; généralement ils sont beaucoup plus discrets (LEVRAT et COLL 1964)

L'asthénie et une fatigabilité exagérée sont aussi

décrits (LASSERE). Elles prennent également des proportions inhabituelles dans notre cas et ont conduit finalement à une invalidité sur le plan professionnel, reconnue par la Sécurité Sociale. Bien que la plupart des malades souffrant d'un ictère de DUBIN-JOHNSON, mènent une vie quasi normale, tout au moins en dehors des poussées ictériques, ASKIRELI en 1960 a signalé le cas d'un malade présentant des signes fonctionnels sévères avec une "terrible fatigue" et bien que l'auteur pense que son "malade exagère ses symptômes" il n'en établissait pas moins un rapport avec une hyperbilirubinémie importante -plus de 100 mg/litre. La plupart des auteurs remarquent aussi que les signes fonctionnels peuvent s'exacerber au moment des poussées ictériques. Mais ce n'est pas le cas de notre malade qui présente cette symptomatologie en dehors de toute poussée et chez laquelle on ne peut incriminer une hyperbilirubinémie, puisque comme nous l'avons vu cette dernière est souvent absente.

La part du psychisme n'est probablement pas négligeable dans cette symptomatologie et ASKIRELI en 1960 signalait déjà la possibilité de troubles psychiques secondaires, DUBIN souligne que la nervosité est fréquemment rencontrée chez les patients. C'est le cas de notre malade qui présente un nervosisme considérable. De plus, après une discrète anxiété au début, nous avons vu apparaître une certaine complaisance dans l'état de maladie et s'accentuer une nette labilité émotionnelle.

Sur le plan de la symptomatologie objective nous remarquerons tout d'abord l'existence d'un état subfébrile

avec parfois température à 38° pendant quelques jours avec une discrète augmentation de la vitesse de sédimentation mais sans hyperleucocytose.

Nous ne saurions expliquer cet état subfébrile, qu'on ne retrouve dans la littérature qu'au début d'une poussée ictérique et inconstamment, ainsi qu'en cas de lithiase associée. En tous cas, nous n'avons découvert aucun foyer infectieux. seul l'examen gynécologique avait mis en évidence une grosse endocervicite, mais l'état subfébrile avait persisté aprés l'électrocoagulation du canal cervical.

L'ictère tégumentaire était des plus discrets et devait être recherché avec soin, le subictère conjonctival par contre était net. Les urines étaient parfois foncées, correspondant alors à une émission plus marquée d'urobiline. Nous n'avons jamais observé de noircissement secondaire des urines. Les selles n'ont jamais été décolorées ce qui est rare dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON; enfin la malade n'accusa jamais de prurit qui est également rarement observé.

Notre malade présentait une augmentation de volume du foie, ce qui n'est pas absolument constant. Cette hépatomégalie avait les caractères habituels : foie modérément gros, à bord antérieur mousse et de consistance normale sans induration. Nous n'avons pas noté de splénomégalie qui est cependant signalée dans quelques observations.

Disons ici un mot de thérapeutique. Les cholérétiques, seuls ou associés aux antispasmodiques n'ont guère

d'efficacité. Le traitement à l'ACTH ou la corticothérapie - essayée entre autre dans un cas de BRETTE et Coll en 1964 - n'a pas modifié non plus la symptomatologie fonctionnelle ou l'évolution des poussées ictériques. Le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques est très décevant. Nous n'avons actuellement en réalité aucune possibilité précise de traiter ces malades.

Sur le plan de la biologie, deux éléments sont remarquables ; l'hyperbilirubinémie d'une part, et d'autre part l'allure très particulière de la courbe de BSP

- la bilirubinémie est d'intensité variable, habituellement de 20 à 40 mg/litre, mais des chiffres de 200 mg peuvent s'observer en poussée ictérique. Cette bilirubinémie est mixte mais avec une prédominance de la forme conjuguée qui atteint plus de 50 % de la bilirubine totale et qui peut parfois être la seule forme représentée en cas de cholémie importante.

En période de rémission des chiffres inférieurs à 20 mg/l peuvent se rencontrer, ainsi dans une observation de BRETTE, TOLOT, TISSOT et BRYON en 1964; des chiffres aussi faibles sont cités dans deux cas de l'observation princeps de DUBIN et JOHNSON. Dans ces cas une bilirubinémie aussi faible n'est que transitoire. Or dans notre cas nous remarquons que la bilirubinémie directe n'est jamais élevée - au maximum 8 mg/l même lors d'examens séparés par plusieurs mois et que dans trois dosages sur sept elle est absente. Non seulement la prédominance de la forme conjuguée n'est pas constante

mais encore, à notre connaissance, aucun cas n'a été décrit où la bilirubinémie directe soit intermittente. Par ailleurs BURCKA, BRICHE et WOLTE ont décrit en 1961 sous le titre de "Lipochrom hépatosis without jaundice : a variant of the DUBIN-JOHNSON syndrome" un syndrome sans ictère, sans hyperbilirubinémie mais où le tableau hépatique est comparable au syndrome de DUBIN-JOHNSON. Plusieurs de ces cas ont été décrits depuis sous la dénomination "Surcharge hépatique primitive à pigment brun" avec anomalies fonctionnelles hépatiques plus ou moins marquées, mais dont la plupart peuvent être considérés comme formes mineures du syndrome de DUBIN-JOHNSON.

Ces considérations nous suggèrent deux ordres de réflexions :

Tout d'abord, s'il est incontestable que l'ictère de DUBIN-JOHNSON est dû à un défaut de l'excrétion dans le canalicule biliaire, de la bilirubine normalement conjuguée dans l'hépatocyte, on peut penser que ce trouble peut revêtir plus ou moins d'intensité. Comme dans notre cas il peut exister des formes intermédiaires où la rétention peut suivant le moment de l'investigation se manifester ou non cliniquement tout au moins en ce qui concerne la bilirubine.

Dans le cas de BURCKA et Coll. la bilirubine conjuguée n'est jamais retenue, il n'y a pas d'ictère et cependant il existe d'autres stigmates de cette "maladie rétentionnelle de l'hépatocyte". Comme nous le verrons plus tard, d'autres substances que la bilirubine qui sont également

conjuguées dans l'hépatocyte par exemple la bromo-sulfone-phtaleïne ou les produits de contraste iodés utilisés en radiologie sont plus ou moins retenus dans l'hépatocyte et parfois ne le sont pas du tout. Tout semble se passer comme si le trouble de l'excrétion au sein de l'hépatocyte affectait certaines substances et pas d'autres, un grand nombre dans les formes complètes, un nombre plus restreint dans les formes "frustes".

Sur le plan pratique, il faut noter que l'absence d'hyperbilirubinémie et plus particulièrement de bilirubinémie directe, surtout en présence d'une hépatomégalie même discrète et s'accompagnant de troubles dyspeptiques ne peut faire rejeter le diagnostic d'une affection hépatique du type DUBIN-JOHNSON. Il faut pratiquer les dosages à plusieurs reprises et surtout ne pas hésiter à effectuer une laparoscopie qui, comme dans un cas de CAROLI, comme dans notre cas, peut suggèrer le diagnostic grâce à la couleur spéciale du foie et permet de juger de l'opportunité d'une ponction biopsique. L'établissement d'un tel diagnostic est d'importance quant à la conduite thérapeutique et au pronostic de l'affection.

Un dernier aspect de biologie concernant la bilirubine reste à discuter. Il s'agit de la présence dans le sang, dans certains cas, d'une importante quantité de bilirubine libre, non conjuguée. HANGER (cité par LASSERE) pense qu'il est probable que cela est dû "à l'hydrolyse de la bilirubine conjuguée en son stade non conjuguée par les $\beta$ glucuronidases abondantes dans le plasma sanguin".

Le deuxième élément remarquable sur le plan de la biologie est l'allure de la courbe de rétention sanguine de la bromo-sulfone-phtaleïne. En effet la rétention de B.S.P. est augmentée dans la plupart des cas de DUBIN-JOHNSON mais de plus elle marque souvent une réascension vers la quarante cinquième minute.

Cette perturbation qui a été signalée pour la première fois par CAROLI en 1961, puis par MANDENA, a une valeur diagnostique très importante, puisque jusqu'ici elle n'a été rencontrée que dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON.

Comment expliquer ce "rebond" de la courbe d'épuration plasmatique de la B.S.P. ? On sait que la B.S.P. se comporte à beaucoup d'égards comme la bilirubine. Comme elle, elle est captée par l'hépatocyte où elle subit la conjugaison glycuronique avant d'être excrétée dans la bile. On ignore cependant si l'enzyme qui préside à cette conjugaison est le même que celui qui est à l'origine de la conjugaison de la bilirubine; Guy ALBOT et J. TOULET en 1965 dans une étude très complète sur l'épuration sanguine de la B.S.P. donnent l'explication de la remontée paradoxale de la courbe; les conséquences de la conjugaison de la bilirubine ne sont pas uniquement biliaire et on voit aussi à côté de la B.S.P. libre, apparaître dans le sang ses métabolites (glutathionyl B.S.P. et cysteyl B.S.P. qui correspondent à la fraction lente en chromatographie). Cependant ces métabolites disparaissent rapidement du sang chez l'homme normal, mais dans la syndrome de DUBIN-JOHNSON les métabolites vont représenter 75 à 90 % à la 12 éme minute. C'est la raison de la remontée

paradoxale de la courbe. Dans ce cas les quantités de métabolites rejetées dans le sang dépassent largement les faibles doses de la B.S.P. libre que le foie continue à en extraire (Guy ALBOT et J. TOULET). Donc comme pour la bilirubine, la cellule hépatique est incapable d'éliminer la B.S.P. conjuguée dans l'appareil biliaire. Il y a une régurgitation de la substance conjuguée dans le torrent circulatoire. D'ailleurs des recherches ont été faites l'élimination urinaire de la B.S.P. Cette dernière est massive et prolongée et s'effectue sous la forme conjuguée.

Dans la bile la B.S.P. apparaît au bout d'un laps de temps normal : 14 minutes dans notre cas. Cet examen a été rarement fait. Dans un cas de CAROLI la B.S.P. apparaissait au bout de 15 minutes mais en quantité bien faible.

Nous ne pouvons pas tirer beaucoup de conclusions de cet examen, puisque dans notre cas, il s'agissait d'une étude qualitative et non quantitative. Cependant la chromatographie de la B.S.P. dans la bile a été pratiquée dans certains cas de DUBIN-JOHNSON et montre que l'élimination se fait uniquement sous forme de B.S.P. libre alors que la forme conjuguée représente habituellement 40 % du total.

Des épreuves d'hyperbilirubinémie provoquée (SCHOENFEL ont également montré une réascension secondaire de la courbe d'épuration. Notons que rien de tel ne s'est produit avec le vert d'indocyanine (CAROLI) qui a présenté une courbe d'épuration normale.

Il faut maintenant remarquer que l'allure si particulière

de la courbe d'épuration sanguine de la B.S.P. est inconstante ou bien la remontée peut se produire fort tard, lors des prélèvements après la deuxième heure. L'absence de rebond caractéristique a été observée aussi bien en plein période ictérique par exemple dans le cas de TOLOT et BRYON en 1965 où l'épreuve de ROSENTHAL avait donné les résultats suivants :

| | |
|---|---|
| - 15 Minutes | 23 % |
| - 45 Minutes | 20 % |
| - 90 Minutes | 10 % |
| -120 Minutes | 8 % |
| -210 Minutes | 6 % |

qu'en période de rémission (SCHOENFELD et Coll)

Il semble que dans certains cas l'hépatocyte "accepte" d'excréter la B.S.P. conjuguée et non la bilirubine conjuguée. Dans notre cas au contraire si la bilirubine est peu retenue la B.S.P. conjuguée ne passe pas dans la bile puisque dès la 30 éme minute nous assistons à une forte remontée du pourcentage de B.S.P. dans la plasma, traduisant une importante régurgitation dans le lit veineux : la rétention qui n'était que de 20 % après une demi-heure s'élève à 43,5 % aprés une heure. Comme nous l'avons déjà souligné notre cas comme ceux que nous venons de citer, objective une sorte d'excrétion préférentielle dans l'hépatocyte.

Les tests hépatiques de floculation sont d'aprés BRISBOIS perturbés dans la moitié des cas et subiraient des "[illegible] fluctuations sans rapport avec l'importance de l'ictère ou l'intensité des troubles subjectifs. Ceci est le cas dans notre observation où les tests de MAC-LAGAN et de HANGER furent franchement positifs à deux reprises en dehors de toute poussée

ictérique. Certains auteurs signalent cependant une plus grande positivité des tests de floculation en période de poussée et s'accompagnant parfois d'une légère hyperglobulinémie. Les résultats de ces tests dits de floculation sont pourtant le plus souvent en contradiction avec l'étude électrophorétique des protéines sériques qui dans la majorité des cas est entièrement normale, ne montrant aucune anomalie protéique sanguine, le rapport sérines/globulines étant toujours supérieur à l'unité. Le protéinogramme pratiqué à plusieurs reprises dans notre cas n'a objectivé aucune hyperglobulinémie significative.

La perturbation des tests de floculation quand elle existe ne s'accompagne d'ailleurs jamais d'autres signes de défaillance hépatocellulaire et si les épreuves de traversée hépatique en particulier l'épreuve à la B.S.P. sont perturbées, le reste de l'étude biologique n'apporte que des éléments négatifs. En effet il faut noter l'intégrité habituelle des examens hématologiques et des autres fonctions hépatiques.

Il n'y a pas de signes de cytolyse, en particulier le taux du fer sérique et des transaminases n'est pas augmenté; ni signe d'insuffisance hépato-cellulaire : glycémie, urée sanguine, protides totaux, fibrinogène, cholestérol estérifié, prothrombine sont normaux. Le taux des phosphatases alcalines est également normal. Signalons qu'une augmentation discrète des transaminases sériques a pu être observée dans quelques cas, mais uniquement lors d'une poussée ictérique.

Sur le plan hématologique, on ne retrouve ni anémie, ni leucopénie. La formule leucocytaire est normale et n'a été trouvée modifiée qu'en cas d'infection biliaire surajoutée

ou d'infection intercurrente. La coagulation est normale, le taux de proconvertine et de proaccélérine est correct et si quelquefois la prothrombine s'est montrée quelque peu diminuée, l'injection de vitamine K a rapidement corrigé cette anomalie. Il n'y a jamais d'hémolyse. Le taux des réticulocytes est normal (0,5 % dans notre cas), la recherche d'anticorps irréguliers circulants ou fixés aux hématies est constamment négative, la résistance osmotique, le dosage du fer sérique, du stercobinogène fécal sont les limites de la normale. Enfin dans plusieurs cas, a été faite l'étude de la survie des hématies marquées au chrome radioactif qui n'a pas montré d'hémolyse. Le myélogramme lorsqu'il a été pratiqué n'a pas montré d'anomalie.

Dans les urines la recherche des sels biliaires est presque toujours positive bien qu'inconstamment chez un même malade. Dans notre cas les sels biliaires étaient absents malgré la répétition des examens. Par contre les pigments biliaires furent retrouvés à deux reprises. Ils sont présents dans plus de 70 % des cas de DUBIN-JOHNSON. L'urobiline est le plus souvent présente dans les urines en quantité plus importante que la normale, et ceci dans environ 70 % des cas également.

La recherche d'une porphyrinurie est toujouts négative. Les stéroïdes ubinaires sont dansnotre ces, dans les limites de la normale ainsi que le taux des catécholamines :

- -adrénaline 18,5 $\gamma$ /24 H;
- - noradrénaline 30 $\gamma$/ 24 H.

Nous n'avons pas noté d'anomalie dans la recherche électrophorétique des acides aminés urinaires, et en particulier nous n'avons pas noté, dans notre cas, le spot d'éthanolamine retrouvé à plusieurs reprises chez un malade de J. CAROLI (Observation de 1964). Enfin la mélanurie recherchée de nombreuses fois par la réaction au perchlorure de fer s'est toujours montrée négative.

Radiologiquement, malgré la répétition des examens correctement effectués, on ne peut le plus souvent obtenir d'imprégnation des voies biliaires. Que ce soit aprés préparation orale ou par biligraphie intraveineuse pratiquée en dehors d'une poussée ictérique, ces examens se soldent dans la grande majorité des cas par un échec. Cette absence d'opacification de l'arbre biliaire se produit alors qu'il n'existe aucun obstacle sur les voies biliaires, comme ceci a été démontré chirurgicalement dans de nombreux cas et que le tubage duodénal montre une sécrétion biliaire correcte. Si cette particularité radiologique ne suffit certes pas à éliminer un ictère d'origine mécanique en pleine poussée, elle garde toute son importance pour distinguer le syndrome de DUBIN-JOHNSON des autres ictères chroniques idiopathiques, en particulier la maladie de GILBERT. On ne peut distinguer aussi facilement la maladie de ROTOR qui présente parfois la même anomalie.

Il faut donc admettre que, comme pour la bilirubine et la B.S.P. le produit de contraste iodé, qui est également conjugué dans l'hépatocyte avant d'être éliminé, ne peut être

excrété bien qu'il n'existe aucun signe d'insuffisance hépatique. Cependant, la littérature nous apprend que l'importance de cette anomalie radiologique est variable et que dans certains cas de DUBIN-JOHNSON on obtient une opacification plus ou moins normale de la vésicule et, parfois, mais plus rarement une visualisation du canal cholédoque. Cette opacification peut se produire dans des délais normaux, ou, au contraire au bout d'un laps de temps très prolongé.

Dans notre cas, il semble qu'il y ait eu une très discrète opacification vésiculaire lors de la cholécystographie pratiquée avant la cholécystectomie, mais par la suite aucune opacification des voies biliaires intrahépatiques ou du cholédoque ne fut possible. Cette tolérance pour les produits iodés, rencontrée dans certains cas de DUBIN-JOHNSON vient pensons-nous, renforcer l'opinion que nous avons déjà formulée qu'il existe des formes incomplètes où le trouble est limité s'opposant à des formes où le trouble de l'excrétion est diffus.

L'aspect macroscopique du foie est, dans la majorité des cas, des plus caractéristiques, qu'il soit vu lors d'interventions chirurgicales qui sont faites le plus souvent pour contrôle des voies biliaires, ou lors d'examens laparoscopiques. Le volume du foie est habituellement légèrement mais globalement augmenté et "la consistance est plus ferme que normalement dans près de la moitié des cas opérés"(P. BRISBOIS) mais cette consistance n'est jamais dure. La surface est lisse et des aspects de capsulite peuvent s'observer - la capsulite était même importante dans le cas de SALLET - Seuls FARBER et CRAIG ont signalé un aspect discrètement no-

dulaire. Mais surtout, le foie est d'une couleur extraordinairement foncée. Il a été décrit noir "comme un morceau de charbon", anthracite, vert noirâtre, brun noirâtre, gris foncé avec quelquefois des reflets ardoisés, bleutés ou verdâtres. C'est la "Black liver jaundice" des auteurs anglo-saxons. Cette coloration anormale du parenchyme s'étend uniformément à toute la glande qui ne présente morphologiquement pratiquement aucune modification. Habituellement on voit la vésicule biliaire qui est d'aspect et de volume normaux, sans signes inflammatoires. La laparophotographie objective bien la couleur noire du foie.

La tranche de section des biopsies obtenues chirurgicalement ou par ponction est elle-même d'un noir caractéristique. Il faut pourtant souligner que l'intensité de la coloration n'est pas la même chez chaque malade et que dans certains cas elle n'impose pas le diagnostic. Cependant dans la majorité des cas, comme dans notre observation, elle peut évoquer fortement le syndrome de DUBIN-JOHNSON. C'est dire toute son importance, puisqu'une telle anomalie dans la coloration du foie, n'a été décrite que dans cette affection. Une confusion avec une rétention biliaire a été pourtant souvent faite. Elle est surtout à craindre lorsque la coloration de la glande n'est pas franchement noire ce qui est rare ou qu'il existe des reflets verdâtres. Si une biopsie hépatique n'est pas pratiquée dans la crainte légitime d'un cholépéritoine, et que l'absence d'opacification vésiculaire puisse en imposer pour une vésicule exclue, il faudra alors donner toute son importance à la biligrahie intraveineuse et à l'épreuve à la B.S.P. qu'il ne faudra pas hésiter, au

moindre doute, à prolonger bien au-delà des délais habituellement pratiqués. L'établissement d'un diagnostic précis peut éviter en effet des conclusions thérapeutiques intempestives et en particulier une laparotomie exploratrice.

Les autres investigations de spécialités : examen des fonds d'yeux; électrocardiogramme et électroencéphalogramme, n'apportent pas de renseignements spécifiques.

Signalons pourtant dans notre cas l'existence au fond d'oeil d'une capillarose prononcée au pôle postérieur. Il s'agit de petites taches jaunes rosées, pâles, de très petit diamètre, disséminées dans le fond de l'oeil. Ces taches sont de petites lacunes, foyers de ramollissement créés par des oblitérations capillaires et secondairement comblées de masses hyalines. Cette capillarose est fréquente chez les sujets âgés et athéroscléreux. Nous ne saurions expliquer cet état du fond de l'oeil, survenu ici chez un sujet jeune. Il n'existe pas d'équivalent dans la littérature où l'on ne fait pas mention de l'examen du fond d'oeil.

Sur le plan électrocardiographique, nous avons remarqué chez notre malade quelques modifications - bas voltage généralisé, discrète sous-dénivellation du segment S.T. dans quelques dérivations - mais qui sont trop peu spécifiques pour que nous puissions y voir une relation avec la maladie hépatique. Des troubles cardio-vasculaires à type d'insuffisance cardiaque étaient apparus à l'âge de 66 ans chez une malade de SALLET et Coll, sans étiologie bien évidente mais

les auteurs pensaient davantage "à une coïncidence qu'à une complication directe de la maladie". En dehors de cette observation aucune manifestation cardiaque n'a été signalée au cours du syndrome de DUBIN-JOHNSON, mais dans la grande majorité des cas, il s'agissait de jeunes sujets.

L'électroencéphalogramme enfin a montré un tracé désynchronisé, mais il ne s'agit là de rien de spécifique.

Si l'aspect macroscopique du foie, nous l'avons u, est une caractéristique essentielle du syndrome de DUBIN-JOHNSON, l'aspect microscopique est non moins caractéristique. Et si par la microscopie électronique on peut espérer faire quelques progrès quant à la pathogénie du syndrome, la microscopie optique, elle permet de confirmerle diagnostic grâce à la présence du pigment intrahépatique.

En effet, il existe une infiltration pigmentaire qui affecte la plupart des hépatocytes. Il s'agit d'un pigment naturellement coloré en brun ocre, en grains, ou grossièrement granuleux, de taille variable, probablement en raison d'une agglomération plus ou moins marquée, allant de 0,5 à 4 microns et parfois en amas d'un peu plus grande taille encore. Le pigment est visible déjà sur les préparations non colorées et sa densité est plus ou moins importante selon les cellules ou suivant les sujets.

La répartition du pigment est essentiellement centrolobulaire, mais de fins granules sont observés dans tout le lobule. Dans l'hépatocyte le pigment peut être à l'état

diffus ou bien centré autour des capillicules, il n'y a pas de refoulement nucléaire, ni de signe de souffrance cellulaire. Pour WOLF, la pigmentation débuterait dans la partie axiale de la cellule, puis s'étendrait secondairement à son ensemble.

Le pigment siège quasi exclusivement au niveau des hépatocytes, respectant dans la grande majorité des cas les cellules küpfériennes. Cependant quelques éléments pigmentaires ont pu être signalés dans les cellules de KUPFER par BROWN, STEFANOVIC, WOLF, SPRINTZ, WEGMANN, et GANTER. Le pigment s'y retrouve pourtant toujours en plus petite quantité, en grains très fins, et lorsqu'il existe, semble-t-il, des signes de nécrose hépato-cellulaire.

Cette infiltration pigmentaire constitue pratiquement la seule anomalie du parenchyme hépatique, l'architecture des lobules est bien conservée, il n'y a pas de fibrose ni d'altérations de la trame de réticuline. Les sinusoïdes ne sont pas modifiés. Quelques anomalies très inconstantes ont pu être signalées mais elles sont toujours discrètes et accessoires.

Ainsi une discrète fibrose a été notée par WEGMANN et par WOLF. STEFANOVIC découvre cependant dans un cas, une plus importante fibrose puisqu'il parle de cirrhose mais il s'agit d'un cas isolé et l'étiologie de cette cirrhose ne peut être rattachée sûrement au syndrome de DUBIN-JOHNSON. Les aspects de nécrose en foyer ou de stéatose sont également rares bien qu'ils aient été signalés par DUBIN, BARTHOLEMEW, BROWN, et SHNITKA. Une légère infiltration des espaces portes par des éléments inflammatoires lymphocytaires est observée plus fré-

quemment. En général on n'observe ni dépôts biliaires dans les hépatocytes, ni thrombi biliaires, mais ces faits ont été rapportés par quelques auteurs (FARBER et CRAIG, ASKIRELLI) qui ont pu parler d'une légère stase biliaire.

Cependant pour DUBIN, le rapport de ces quelques anomalies avec la maladie n'est pas évident, et elles ne doivent pas faire oublier que la surcharge pigmentaire est la caractéristique histopathologique essentielle. Pour lui "la découverte d'une intense pigmentation des cellules parenchymateuses dans les zones centrolobulaires, dans un foie par ailleurs histologiquement normal est pathognomonique de l'ic l'ictère chronique idiopathique".

Avec l'étude de l'histochimie nous abordons le problème de la nature du pigment qui infiltre le parenchyme hépatique. Dans leur première étude DUBIN et JOHNSON avaient adopté le terme de "pigment non identifié" en soulevant toutefois l'hypothèse d'une parenté avec le groupe des "lipochromes". Quatre ans plus tard DUBIN précise que le pigment "appartient probablement au groupe des lipofuchsines" et ne parle plus de "mésobulifuchsine" comme dans son article pirnceps. Par ailleurs dès 1959 CAROLI et Coll soutenaient la nature mélanique du pigment. En effet, dans un cas resté unique où non seulement la glande hépatique mais la rate présentaient la coloration caractéristique, WEGMANN et RANGER pouvaient isoler le pigment et l'étudier sur le plan histochimique, chimique et en spectographie infra-rouge. Une large biopsie hépatique et la splénectomie avaient pu être pratiquées à l'occasion d'une intervention sur les voies urinaires.

Pour ces auteurs il s'agirait non pas d'une mélanine issue de la dihydroxyphénylalanine ou dopa, mais d'une mélanine de polymérisation de l'adrénochrome, cette dernière substance provenant de l'adrénaline. A l'appui de ces déductions les auteurs font état de cas d'ailleurs très rares - cinq cas en tout dans la littérature - où une mélanurie a été retrouvée. Cependant dans ces cas le mode de la mélanurie ainsi que la nature de la mélanine étaient variables, nous en reparlerons.

Mais qu'est-ce en réalité qu'une lipofuchsine ? Nous en emprunterons la description à GANTER et Coll, qui en 1963 ont effectué une excellente étude, fort complète, du pigment du syndrome de DUBIN-JOHNSON et à laquelle nous nous référerons souvent à propos de l'histochimie.

Les lipofuchsines sont des pigments lipidiques dépourvus de fer mais "peu de questions sont .... aussi obscures que celle de ces pigments lipidiques, confusion dans la terminologie, divergences dans les résultats des techniques de coloration suivant les auteurs, imparfaite connaissance de la signification des réactions utilisées".

Cependant les travaux modernes permettent une meilleure compréhension de ces pigments et PEARSE propose d'unir en un groupe unique "céroïdes" et "lipofuchsines". Les céroïdes reconnus pour la première fois par MARTIN et MOORE furent dénommés ainsi en raison de leur aspect cireux. Ce pigment s'observe chez les animaux dans de nombreuses circonstances expérimentales, mais aussi dans de nombreux tissus humains lors de lésions dégénératives locales, de désordre nutritionnels, de cirrhoses. De nombreuses réactions histochimiques leur sont

communes avec les lipofuchsines classiques. Ainsi d'aprés la conception unicite de PEARSE "ces pigments dérivaient de lipides ou de lipoprotéines par un processus d'oxydation... la dégradation oxydative étant plus ou moins avancée; à une extrémité de cette chaîne continue de substances on trouve les précurseurs lipidiques des pigments dans leur forme originelle, puis l'oxydation se poursuit et.... la pigmentation commence... les céroïïdes se situeraient à un stade intermédiaire entre les lipides encore peu oxydés et les lipofuchsines".

Dans notre cas l'étude histochimique à vrai dire sommaire a donné les résultats suivants :

| Réactions | Résultats |
|---|---|
| Perls | Négative |
| Kutlik | " |
| Stein | " |
| Bleu de Nil | Coloration Bleu-Vert inten |
| Bleu de Toluidine | Coloration bleu-vert inten |
| Schmorl | Positive + |
| Argento(réduction | Positive |
| PAS (action prolongée) | Positive |
| Permenganate-Schiff (technique de Casella) | Positive |
| Acide performique | Négative |
| Acide paracétique | Négative |
| Huile rouge | Négative |
| Noir Soudan | Coloration partielle |

A la suite d'une étude histochimique beaucoup plus fouillée GANTER tire ces conclusions : - Le pigment ne prend ni les colorants du fer, ni ceux dé la bilirubine. Ces deux caractères négatifs sont les plus aptes à mettre sur la voie du diagnostic lorsqu'ils sont inclus au contexte. De même les réactions des acides ribonucléïques et désoxyribonucléïques sont négatives.

- L'argentaffinité (forte réduction du nitrate d'argen amoniacal) permet de localiser et de visualiser particulièrement bien le pigment.

- La plupart des granules de pigment sont PAS positif et cette réaction n'est pas modifiée par l'action de l'amylase.

- Parmi les réactions caractéristiques de groupe ou fonctions indiquant la présence de protides, la tétrazo-réaction de Daniélli est apparue nettement positive.

- Un grand nombre de granulations se colore par l'oïl red ou le Noir Soudan B - diacétine sur coupes à la paraffine. Le caractére très réducteur est mis en évidence par la forte positivité au réactif de SCHMORL et par la réduction du ferricyannure ferrique de LILLIE. Par coloration au ZIEHL prolongé la plupart des grains pigmentaires sont intensément colorés en rouge, ce qui indique une forte acidorésistance.

Et GANTER résume ainsi les caractères principaux du pigment : "pigment coloré naturellement en brun ou brun jaune, isotrope, insoluble dans de nombreux solvants, légèrement fluorescent. Ce n'est ni un pigment ferrique, ni un pigment biliaire. Il possède un fort pouvoir réducteur qui se manifeste en particulier à l'égard du nitrate d'argent et du ferricyanure ferrique. Il est fréquemment PAS +. Cette réaction n'étant pas due à la présence de glycogène. Il contient un élément protidique et, dans la plupart des granulations, un élément lipidique lié, ayant résisté à l'action des solvants des graisses lors de l'inclusion à la paraffine. Par contre on ne peut y mettre en évidence d'acides nucléiques ni de mucopolysaccharides acides".

Puis confrontant ses résultats avec les données de la littérature, l'auteur relève que trois caractères positifs sont constants : pigment coloré naturellement en jaune brun isotrope et très résistant aux solvants organiques, il est basophile et SCHMORL + et réduit le nitrate d'argent amoniacal. Pour les autres propriétés du pigment des divergences apparaissent : la fluorescence en lumière ultra-violette est variable de même que l'affinité pour les colorants des graisses (Oïl red et Noir Soudan). Le caractère PAS + est rarement absent; cependant, il n'a pas été retrouvé par JOSEPH, WEGMANN, WOLF, et enfin par CATTAN en 1960, et par CAROLI en 1964, ces deux dernières observations comportant une mélanurie. L'acido-résistance est également variable selon les cas.

Pour GANTER et Coll, il apparaît finalement que ce "pigment ne possède pas de caractères histochimiques constants", Pourtant ces auteurs se rangent, avec SPRINTZ et NELSON, BROWN et SHNITKA, HAMPERL, BARTHOLEMEW, à l'avis de DUBIN, et pensent que l'ensemble des caractères du pigment "rapproche beaubeaucoup (sinon identifie) ce pigment avec les lipofuchsines".

Notons encore que GANTER discute la valeur de la réaction de SEVKI (GIEMSA modifié) qui pour CAROLI est caractéristique de l'acdrénochrome. En effet, GANTER a obtenur la même coloration bleu-noir avec le pigment hépatique, ou des lipofuchsines cardiaques, qu'avec la mélanine, et, pour lui les résultats que donne la réaction et sa signification "ne paraissent pas très clairs". D'autre part l'argentaffinité sur laquelle s'appuie également CAROLI et Coll n'est pas spécifique des mélanines puisqu'on l'obtient également avec les lipo-

fuchsines.

Cependant il faut dire que WEGMANN et RANGIER dans ce cas si particulier de syndrome de DUBIN-JOHNSON à foie et rate noirs avaient extrait le pigment et qu'ils en ont fait en plus de l'étude histochimique une étude chimique (solubilité, précipitation, dosage de l'azote total) et une étude spectographique en infra-rouge. C'est l'ensemble de ces techniques qui avait permis à ces auteurs de retenir comme probable à l'époque en 1959, la nature mélanique du pigment.

En conclusion de cette étude nous dirons que les données histochimiques tinctoriales sont souvent discordantes. GANTER et Coll, tentent d'expliquer ces divergences par le caractère variable de la nature chimique des pigments, correspondants à une oxydation plus ou moins poussée de ces substances dérivées de lipides ou de lipoprotéïnes, ce qui est très probable. D'autre part les propriétés histochimiques des lipopigments varient dans une certaine mesure selon les tissus et même à l'intérieur d'un tissu donné. Mais si elles peuvent dépendre de modifications de la composition chimique des pigments, elles peuvent également être modifiées par des facteurs d'ordre physique tels que leur densité de structure. Celle-ci intervient en effet dans les variations tinctoriales de formation diverse : corps de RUSSEL (FRUHLING et Coll), gouttelettes hyalines et cylindres rénaux etc... et certaines contradictions histochimiques concernant les pigments hépatiques dans la littérature relèvent probablement de facteurs structuraux ne mettant pas seulement en cause la constitution chimique proprement dite.

Ainsi ce que l'histochimie est, à elle seule, incapable d'affirmer concernant le pigment intra-hépatique c'est la microscopie électronique, qui tout au moins dans notre cas va permettre de le préciser.

Jusqu'à présent, l'étude de l'ultrastructure du foie, dans des cas d'ictères non hémolytiques congénitaux, n'a pas été effectuée très souvent. On note toutefois des travaux d' ARIAS, BAMATTER et Coll, ESSNER et NOVIKOFF, PERONNA et Coll, DE SANDRE et Coll, SEGILD et Coll, SCHIFF et Coll, KOBAJASKI, CHARBONNIER, WEGMANN et Coll, SIMON et VARONIER et MINIO et Coll. Une partie seulement de ces travaux concerne le syndrome de DUBIN-JOHNSON.

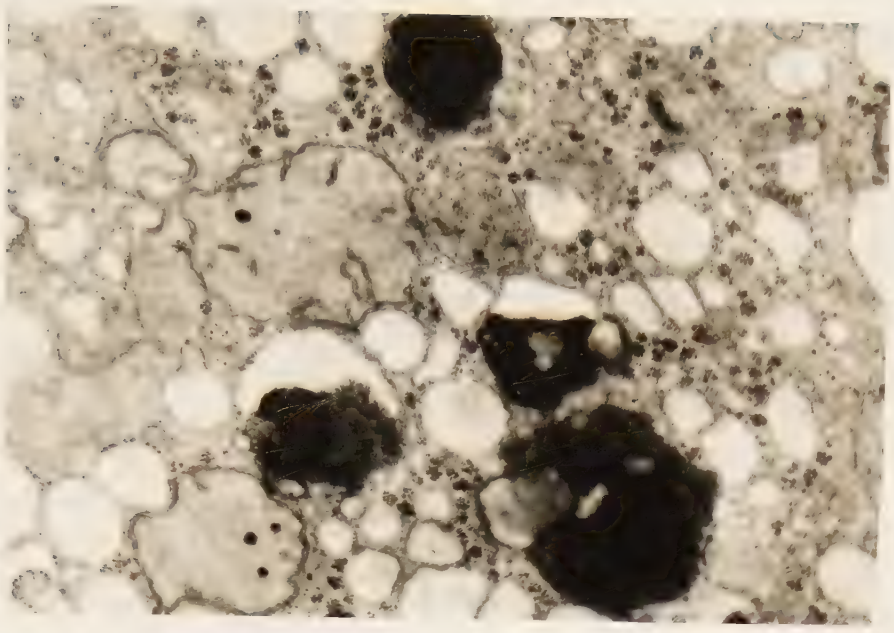
Dans l'ensemble on ne note pas de divergenves dans la description morphologique du pigment, sa taille, sa disposition à l'intérieur de l'hépatocyte. A la suite des travaux d'ESSNER et de NOVIKOFF la grande majorité des auteurs localisent le pigment sur les lysosomes mais pour quelques-uns, une origine mitochondriale n'est pas exclue. C'est le cas pour ICHIDA et FUNAHASCHI et également dans un cas de CAROLI en 1965 qui observe une image unique de masse pigmentaire "cerclée d'une double membrane rappelant une mitochondrie déformée aux crêtes effacées et dont l'un des pôles était occupé par un matériel granulaire dense".

Dans notre cas, nous le rappelons, les pigments accumulés dans le cytoplasme apical ont une structure très comparable à celle des lipopigments qu'on peut observer dans

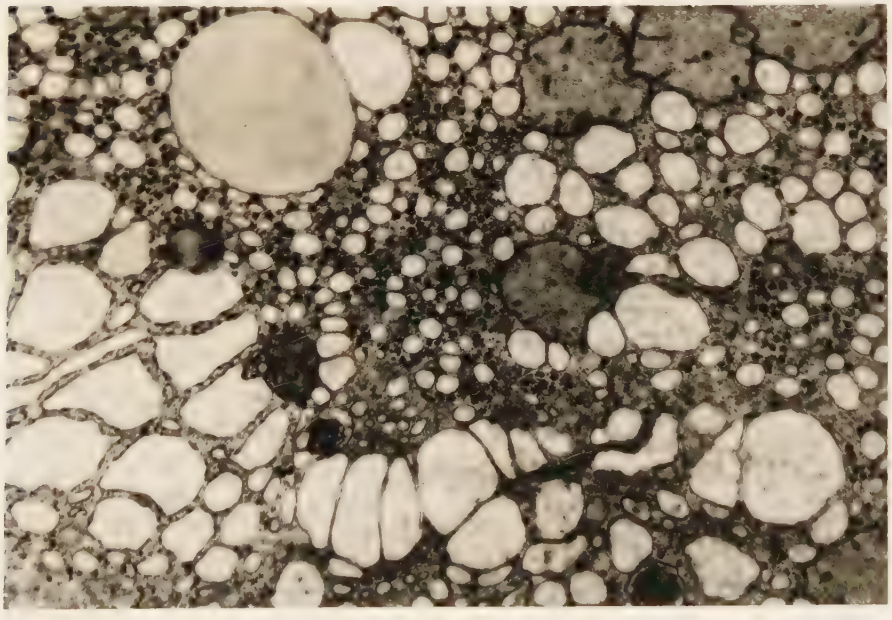
l'hépatocyte humain dans d'autres conditions. Ils sont constitués par un matériel granulaire qui se forme par condensation d'une substance grumeleuse matricielle. Des zones vacuolaires existent en nombre variable dans les masses pigmentaires ébauchant un aspect en mosaïque caractéristique des lipopigments Autour du matériel dense on observe souvent une zone périphérique de substances grumeleuses délimitée par une fine membrane discontinue. On trouve à côté de pigments volumineux des pigments de petite taille et de même structure. Certains sont plus complexes : cernés par une membrane nette, ils renferment en plus des mottes denses, des formations lamellaires.

Ces formations paraissent toutes dériver de vésicules golgiennes qui s'agglomèrent et fusionnent en donnant naissance à une substance matricielle grumeleuse. On observe des images nombreuses et indiscutables de transformation de corps multivésiculaires en lipopigments, les lipopigments de grande taille résultent d'une coalescence de corps multivésiculaires. La condensation de matériel grumeleux à l'intérieur des corps multivésiculaires s'accompagne parfois d'un phénomène de rétraction laissant subsister un espace clair. Ainsi s'explique peut-être la persistance de zones pâles bien délimitées dans le matériel dense ? Les formations lamellaires dérivent également du matériel vésiculaire.

Il n'existe donc pour nous qu'un seul pigment de même origine, même si sa structure est variable. Dans l'observation de CAROLI on distinguait pourtant deux types de pigment ;



Corps multivésiculaires terminant leur évclution en lipopigment
(Gr. x 13.000)



Cavités ergastoplasmiques dilatées dans leur partie juxta-golgienne (à gauche); au centre, complexe vacuolaire golgien renfermant le même matériel que l'ergastoplasme. Nombreuses petites vésicules à parois encroûtées à la périphérie des vacuoles golgiennes. Vésicules lisses du reticulum mêlées au glycogène.

(Gr. x 12.000.)

un pigment II présent cans le foie et la rate qui serait de la mélanine et un pigment I contenu dans le foie qui ne prend pas les "colorants de la mélanine" mais qui ne semble pas avoir été identifié. Ne serait-ce pas une lipofuchsine ?

Les lipopigments sont actuellement considérés comme des lysosomes. Si le concept fonctionnel de lysosome est assez bien défini, il répond cependant à un substrat morphologique extrêmement polymorphe. L'activité résorptive de la cellule ne met pas en jeu des organites cellulaires définis, siège d'un potentiel métabolique permanent tels que les mitochondries, mais une réaction de divers systèmes membranaires aboutissant à la néoformation de corps très variables dans leur morphologie sinon dans leurs propriétés enzymatiques (phosphatases acides etc...). Ces corps peuvent se former par pinocytose, leurs caractères histochimiques et ultrastructuraux dépendent alors en grande partie du matériel résorbé, de sa résistance à l'activité lytique de la cellule etc... Ils peuvent aussi se former directement à partir des formations golgiennes, souvent par l'intermédiaire de corps multivésiculaires. Ce dernier processus paraît lié à la dégradation d'un matériel d'origine endogène et peut être représente-t-il dans les tissus glandulaires un mécanisme de régulation de l'activité sécrétoire, par exemple dans la glande mammaire (GIRARDIE et PORTE).

Donc les pigments hépatiques dans notre cas ne diffèrent pas fondamentalement des lipopigments qu'on peut observer dans des foies humains subnormaux. Ils sont seulement plus riches en substance grumeleuse matricielle.. Les meilleurs critères pour caractériser les lipopigments reposent

actuellement sur des données ultrastructurales et enzymatiques. Quoique certaines réactions histochimiques (positivité au PAS, au permenganate Schiff) plaident en faveur d'une nature non mélanique, dans notre cas nous nous basons essentiellement sur leurs caractères ultrastructuraux et sur leur mode d'élaboration pour les considérer comme des formations de type lipopigment. En effet leur mode d'élaboration ne ressemble en rien aux processus de mélanisation dont les aspects ultrastructuraux sont actuellement bien connus - dépôt des grains de mélanine sur une matrice protéïque de structure lamellaire - Il n'existe en réalité aucun argument morphologique en faveur d'une mélanose hépatique. D'ailleurs aucune image de mélanogénèse n'a jamais été décrite au sein de la cellule hépatique que ce soit dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON ou dans une autre circonstance pathologique ou non.

Quelles sont les autres modifications ultrastructurales des hépatocytes ?

Tout d'abord des lésions mitochondriales ont été décrites par de nombreux auteurs. Aussi BARONE et Coll les trouvent diminuées en nombre et observent des déformations, des raretés des crêtes et des images de dégénérescence fibrillaire, peu fréquentes. Nous avons vu que dans notre cas, les membranes internes tendent à se grouper en formant des faisceaux de structure tubulaires, parallèles ou s'associent en amas périphériques ou centraux. Des transformations mitonchondriales analogues ont été retrouvées dans d'autres cas d'ictères idiopathiques non hémolytiques (MINIO et Coll). Ces modifications sont interprétées habituellement comme une manifestation dégénérative, mais elles peuvent s'observer dans d'autres types cellulaires à l'état normal. Il pourrait

s'agir d'une modification réactionnelle dont la signification métabolique nous échappe. Les altérations des mitochondries ne peuvent être considérées sans de sérieuses réserves comme une simple dégénérescence de ces organites.

Les espaces de DISSE sont dans notre cas souvent élargis et renferment dans la région vasculaire des débris cellulaires de provenance hépatocytaire. La membrane plasmique des hépatocytes disparaît partiellement et des secteurs de cytoplasme se détachent de la cellule. Ces images ont déjà été observées dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON par MINIO et Coll et dans d'autres types d'ictères idiopathiques ainsi que dans les hépatites virales. La notion d'artéfact pur semble difficile à admettre vue la bonne conservation générale des structures cellulaires ; cependant on hésite à les interpréter comme un mécanisme physiopathologique. S'il s'agit d'un artéfact il traduit en tout cas une fragilité extraordinaire du pôle vasculaire des hépatocytes lors des troubles de l'excrétion biliaire.

Enfin, et ceci est très important il n'a jamais été signalé de lésions du pôle biliaire des hépatocytes. "Avec les agrandissements dont nous disposons actuellement, ces structures apparaissent parfaitement normales" (PATRASSI.)

Sur le plan pathogénique il est inconstestable que l'ictère de DUBIN-JOHNSON est l'expression clinique d'un déficit de l'excrétion et peut-être le transport intracellulaire de la bilirubine conjuguée est-il perturbé. L'hépa-

tocyte est incapable d'éliminer le composé hydrosoluble résultant de la conjugaison. Par ailleurs l'activité glycuronyltransférasique n'est pas déficitaire. L'interprétation physiopathologique des anomalies biologiques, radiologiques, histologiques, est bien difficile. Nous sommes loin de connaître dans leur intimité tous les stades du métabolisme de la bilirubine au sein de l'hépatocyte et en raison de cette méconnaissance seules les hypothèses sont possibles quant à l'explication pathogénique du syndrome.

Tout d'abord qu'en est-il du pigment qui fait l'originalité du syndrome de DUBIN-JOHNSON. Est-il la cause du trouble de l'excrétion ? Est-ce son accumulation qui provoque une sorte d'engorgement des cellules hépatiques ? Nous pensons au contraire avec DUBIN qu'il n'en est que la conséquence et qu'au point de vue pathogénique sa présence n'est qu'accessoire.

En effet le lipopigment - puisqu'aussi bien dans notre cas que dans la majorité des observations de la littérature, il s'agit bien d'un lipopigment - qui n'a aucun rapport métabolique avec les pigments biliaires se rencontre dans des foies subnormaux de sujets jeunes ou âgés, et cette surcharge pigmentaire s'observe chez des sujets non ictériques. L'accumulation de lipopigments dans le foie humain n'est pas spécifique d'une affection donnée, l'exploration histologique du matériel d'autopsie de l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg est sur ce point convaincante. Le nombre des pigments augmente lors de carences variées (LAMOTTE et Coll) il s'agit

d'une réaction élémentaire non spécifique de la cellule hépatique dont les causes sont variables et pas encore entièrement élucidées. Cependant dans le foie, l'élaboration massive de lipopigments à partir d'agglomérats vésiculaires d'origine golgienne peut s'interpréter comme un processus de stockage et de dégradation de matériel endogène secondaire à un trouble excrétoire. Il ne s'agit évidemment pas d'une lésion spécifique du syndrome de DUBIN-JOHNSON mais de l'exagération d'un phénomène qui intervient dans le fonctionnement de l'hépatocyte normal et s'intensifie de façon plus ou moins marquée au cours de perturbations variées de la fonction hépatique. Le caractère contingent du pigment et son absence de spécifité semble encore être prouvé par sa présence, rare il est vrai, au sein du parenchyme hépatique de malades atteints d'un autre type d'ictère idiopathique. Un pigment semblable à celui du syndrome de DUBIN-JOHNSON a été observé par HERMANN (cité par LEVRAT) dans un cas de maladie de GILBERT où l'hyperbilirubinémie est exclusivement libre "Les auteurs admettent la nature lipofuchsinique de ce pigment et considèrent l'entité comme une variété de la maladie de Gilbert à titre d'hypothèse". De même le cas de SALGILD et Coll cité par PATRASSI relatif à un adulte cholémique depuis l'enfance avec un taux de bilirubinémie élevée exclusivement indirecte (14 mg %) qui présentait dans les hépatocytes des granules de pigment parfaitement semblable à ceux du DUBIN-JOHNSON. A l'opposé ICHIDA et FUNAHASHI ont observé en 1954, en microscopie électronique, un pigment tout à fait comparable à celui du syndrome de DUBIN-JOHNSON dans un cas de ROTOR. Or c'est bien l'absence de ce pigment qui distinguait dans la classification la plus admise jusqu'alors, la maladie de ROTOR de la maladie

de DUBIN-JOHNSON. Nous y reviendrons. CAROLI enfin signale : "Les amas pigmentaires de la maladie de DUBIN-JOHNSON ont une grande ressemblance ultra-structurale avec les masses granulaires denses que nous avons observées dans une affection aussi différente que la cirrhose wilsonienne où il ne saurait être question d'une surcharge mélanique des lysosomes".

D'autre part, l'abondance du pigment si elle est variable d'un cas à l'autre semble être constante chez le même malade comme l'ont démontré des biopsies itératives à plusieurs années d'intervalle (ASKIRELLI). Comme l'écrit BRETTE "Tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'absence de corrélation entre l'ictère et l'intensité de la surcharge pigmentaire qui reste identique et ne s'accroît pas avec le temps" et cet auteur poursuit "Ces notions ne sont nullement en faveur du rôle direct du pigment dans la génèse de l'ictère".

Tous ces éléments suffisent à prouver, pensons nous, l'absence de spécifité du pigment. Son élaboration résulte d'une réaction élémentaire, non spécifique de l'hépatocyte et nous ne suivrons pas sur le point suivant CAROLI et Coll qui voudraient faire de la surcharge pigmentaire le trouble fondamental du Syndrome de DUBIN-JOHNSON.

Mais si le pigment intrahépatique n'est pas la cause du trouble de l'excrétion à quoi faut-il l'attribuer. En l'absence actuelle de données expérimentales précises concernant le métabolisme intrahépatique de la bilirubine, nous en sommes réduits aux hypothèses pour tenter d'expliquer le trouble excrètoire.

Plutôt qu'un simple trouble de la diffusion physique au niveau du pôle biliaire de l'hépatocyte il semble qu'il faille incriminer un déficit enzymatique et c'est là l'opinion la plus fréquemment exprimée. Le syndrome de DUBIN-JOHNSON entrerait alors dans le cadre de plus en plus étudié des maladies par "vice métabolique congénital".

Cependant comment expliquer certaines données qui semblent très contradictoires comme le caractère variable des éléments séméiologiques essentiels du syndrome de DUBIN-JOHNSON ? Ainsi la B.S.P. est plus ou moins bien excrétée, de même les produits iodés radio-opaques, qui parfois sont très bien"tolérés" et même la bilirubine conjuguée, dont l'excrétion n'est perturbée que par intermittence dans notre observation, et à l'extrême, dont l'excrétion ne subit aucune gêne dans le syndrome décrit par BRUCKA où le reste du tableau clinique est cependant superposable à la maladie de DUBIN-JOHNSON ? Tout au long de notre travail nous avons tenté de mettre en évidence cette variabilité du trouble de l'excrétion, semblant correspondre à une sorte d'excrétion préférentielle pour certaines substances. Faut-il incriminer pour expliquer ce dernier aspect, des phénomènes de saturation ou de compétition au sein de la cellule hépatique ? Et quel serait le substrat de ces phénomènes compétitifs ? Un substrat physique ? ou plutôt enzymatique ? S'il s'agit de modifications enzymatiques, le fait que chez un malade, le trouble de l'excrétion soit variable suivant les substances nous fait penser que l'anomalie dans l'activité enzymatique de la cellule est de nature qualitative, plutôt que quantitative.

Les lésions membranaires, que nous avons pu mettre en évidence dans notre cas au niveau du pôle vasculaire des hépatocytes, lésions qui ont été retrouvées par quelques auteurs pourrait peut-être éclairer une partie de la pathogénie du syndrome. En effet si ces lésions expliquent probablement le mécanisme de la maladie de Gilbert, sans déficit enzymatique (certains cas de maladie de Gilbert donc à la bilirubine indirecte, ne présentent pas en effet de déficit en glycuronyltransférase; on incrimine alors un déficit de la pénétration de la bilirubine libre dans l'hépatocyte) dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON on peut penser que cette fragilité des membranes plasmiques, favorise la régurgitation dans le plasma des substances accumulées dans la cellule et explique peut-être l'absence de stase biliaire dans les hépatocytes.

Que penser enfin des observations où le pigment intra-hépatique serait de nature mélanique. Il s'agit d'observations rares, où il existe une mélanurie (BYNUM, WEGMANN et CAROLI, CATTAN et SALLET) la mélanurie procède d'ailleurs d'un mode différent suivant les cas : observée cliniquement - noircissement secondaire des urines par BYNUM et SALLET, prouvée biologiquement par CATTAN et CAROLI, Le pigment hépatique à vrai dire n'a fait l'objet que d'une seule étude approfondie, celle de CAROLI, WEGMANN et RANGIER, les autres auteurs concluant à la nature mélanique de ce pigment précisément en raison de la mélanurie.

Cependant au lieu d'une mélanine vraie, quelle soit d'origine adrénalinique ou quelle soit issue de la dopa ("mélanogénèse très vraisemblablement liée au métabolisme intra-hépatique de l'adrénaline" (CAROLI)) on peut imaginer

qu'il s'agit d'une substance proche de la mélanine ou proche du chromogène, propigment de la mélanine qui serait élaboré en partie dans le foie (DEGOS). Ce corps subirait alors le même sort que la bilirubine conjuguée ou la B.S.P. et serait retenu préférentiellement à une autre substance pour les mêmes raisons, encore obscures nous l'avons vu, que la B.S.P. On ne connaît probablement pas encore toutes les substances qui sont susceptibles de subir un trouble de leur excrétion hépatique et d'autre part, répétons-le, aucune image de mélanogénèse intrahépatique n'a jamais été observée. La régurgitation dans le plasma de cette substance comme celle de la bilirubine expliquerait la "mélanurie" ainsi que les résultats de la spectrographie en infra-rouge où d'ailleurs selon CAROLI : "Il n'y a pas exactement superposition des spectres" ainsi que les analogies histochimiques et chimiques. Enfin certains auteurs parlent d'accumulation de mélanine" ou de "rétention de certaines catégories pigmentaires". Ceci ne peut se concevoir qu'en tant que précurseurs ou substances protéïques analogues, car en effet la mélanine n'est pas un corps circulant dans l'organisme, mais un corps stable qui ne subit pas de "turn-over", donc pas de catabolisme.

En tous cas les observations où se pose le problème de la présence d'une "mélanine" intra-hépatique sont l'exception, nous l'avons vu, et il semble prématuré de faire du syndrome de DUBIN-JOHNSON "une mélanose hépatique".

Lors de l'étude du pigment intra-hépatique, nous avons éfleuré la question de la classification nosologique des cholémies familiales, à propos d'un cas de maladie de

ROTOR avec pigment. Le syndrome de ROTOR, NANAHAN' et FLORENTIN a été décrit pour la première fois, en 1951 aux îles Philippines , avant le syndrome de DUBIN-JOHNSON. Très semblable à ce dernier., le syndrome de ROTOR comporte également une hyperbilirubinémie mixte à prédominance directe, mais il n'y a pas de rebond de la B.S.P. et si la biligraphie intraveineuse est négative la cholécystographie orale est souvent possible. Mais il n'existe pas des pigments intra-hépatiques tout au moins vu sous l'angle de la microscopie optique et c'est cé qui distingue les deux affections.

Cependant plusieurs arguments suggèrent un rapprochement des deux entités, ce qui semble déjà admis par quelques auteurs.

Tout d'abord l'observation de cas familiaux (ARIAS) ou au microscope optique certains sujets cholémiques présentaient un pigment et où d'autres sujets, cholémiques également, n'en présentaient pas, faisait pressentir l'uncité des deux syndromes. Au microscope électronique (PATRASSI, de SANDRE et LEONARDI) un autre fait était noté chez deux cousins cholémiques : ce n'est qu'aprés examen ultra microscopique que le pigment pouvait être décelé "ce qui porte à croire que certains cas étiquetés comme ROTOR au microscope optique sont par contre des cas de DUBIN-JOHNSON au microscope électronique".

Ainsi; comme on a pu réunir dand un même groupe pathogénique les ictères non hémolytiques à bilirubine libre,(maladie de GILBERT et sa forme grave : l'ictère de CRIGLER NAJJAR du nouveau-né) il faut fondre en une même entité, syndrome de

DUBIN-JOHNSON et syndrome de ROTOR qui ne sont que l'expression d'un même trouble physio-pathologique c'est-à-dire un trouble de l'excrétion au sein de l'hépatocyte. Le trouble est diffus dans le DUBIN-JOHNSON, il est plus limité dans le ROTOR ce qui explique l'absence d'une pigmentation plus importante, puisque nous l'avons vu celle-ci n'est que le reflet d'une réaction élémentaire de la cellule hépatique liée au trouble de l'excrétion.

Enfin à la lumière de ces éléments - discussion des cas avec "mélanine", rapprochement des syndromes de ROTOR et de DUBIN-JOHNSON - nous aborderons à nouveau le problème de la pathogénie pour proposer une hypothèse qui a l'avantage de permettre de classer certaines formes, d'ailleurs peu rencontrées, et qui s'intégrent mal dans la classification actuellement admise.

En effet si l'on considère que :

- le pigment n'a qu'un rôle contingent et "qu'une distinction basée sur le nombre, la structure et l'histochimie des pigments hépatiques ne constitue pas un critère dont on puisse tenir compte dans la classification des divers types de cholémie familiale (PATRASSI) -; qu'il existe des cas de syndrome de DUBIN-JOHNSON sans ictère (cas de BURCKA) : qu'il existe des cas où l'ictère biologique n'est pas constant comme notre observation en est le seul exemple, se plaçant ainsi entre les cas de BURCKA et la forme complète décrite par DUBIN; - qu'il existe des cas où il se produit une rétention intra-hépatique d'une substance se rapprochant chimiquement des mélanines (et non pas issue d'une mélanogénèse) :

On peut concevoir la réunion de tous les ictères non hémolytiques à bilirubinémie mixte en un seul syndrome hépatocellulaire plurirétentionnel. La rétention de produits normalement excrétés par l'hépatocyte serait plus ou moins importante (par exemple peu intense dans le ROTOR) et elle concernerait plus ou moins de substances et pas obligatoirement la bilirubine (voir cas de BURCKA). Ces substances ne seraient pas analogues dans tous les cas (voir cas avec substance proche de la mélanine) cette discrimination étant sous la dépendance de modifications quantitatives, et parfois qualitatives dans le pouvoir enzymatique des hépatocytes. Des travaux futurs préciseront peut-être ces modifications enzymatiques.

Pour terminer cette discussion évoquons rapidement le problème de l'hérédité dans les ictères à bilirubinémie mixte. Si la nature acquise de la maldie a pu être discutée par certains (cas de sujets âgés) le facteur familial est souvent net sans qu'on puisse fixer un type précis d'hérédité. Seule une étude génétique complète pourra préciser cet aspect, l'étude malheureusement trop sommaire que nous avons été forcé de faire ne nous permet pas de tirer des conclusions sur ce point.

# C O N C L U S I O N

L'étude de ce cas de syndrome de DUBIN-JOHNSON nous est apparue digne d'intérêt, sur les points suivants :

1°) Il s'agit d'une affection rare, puisque moins de 15 cas ont été publiés en FRANCE depuis la première observation de JOSEPH, NEZELOF et JOB dans notre pays, en 1959. Pourtant une meilleure connaissance de l'affection en multipliera peut-être le nombre des cas.

2°) Le diagnostic est certain, puisque nous retrouvons dans ce cas les caractères essentiels du syndrome décrit par DUBIN-et JOHNSON : ictère à la bilirubinémie mixte mais à prédominance conjuguée, "rebond" de la phénol-sulfone-phtaléïne; échec total ou partiel des tentatives d'opacification de l'arbre biliaire et enfin infiltration pigmentaire du parenchyme hépatique.

3°) Certaines particularités symptomatiques méritent d'être signalées : la longue période de latence de la maladie, son insidiosité due à l'absence de poussée ictériques spontanées, la sévérité inhabituelle des signes subjectifs (troubles dyspeptiques et asthénie) majorée peut-être par de discrets troubles psychiques.

4°) Le caractère intermittent de l'ictère biologique (fait qui à notre connaissance n'a pas encore été décrit) nous permet de considérer notre cas comme une forme clinique intermédiaire entre les formes mineures sans hyperbilirubinémie et le syndrome complet de DUBIN-JOHNSON

5°) Des données ultrastructurales précises nous amènent à confirmer la nature lipofuchsinique du pigment et à exclure tout processus de mélanogénèse hépatique. La signification des lipopigments, bien qu'encore obscure, peut s'interprêter comme un processus de stockage et de dégradation de matériel endogène secondaire à une trouble excrétoire.

6°) L'absence de lésions spécifiques des hépatocytes renforce l'hypothèse pathogénique la plus admise d'un "vice métabolique" par troubles enzymatiques.

7°) Nous proposons de réunir le syndrome de DUBIN-JOHNSON, le syndrome de ROTOR, les cas à hyperbilirubinémie intermittente et les cas sans hyperbilirubinémie en un syndrome hépatocellulaire pluri-rétentionnel.

Le syndrome de DUBIN-JOHNSON ne manque pas d'intérêt pour le clinicien dans la discussion d'un ictère chronique. Un diagnostic exact évitera des décisions intempestives dont la laparotomie exploratrice est la plus fréquente. Même si la maladie dure toute la vie, son pronostic est des plus rassurant, tout au moins en dehors des poussées ictériques.

Sur le plan biologique l'intérêt n'est pas moindre puisque l'affection pose le problème du métabolisme intra-hépatique de nombreuses substances, dont la bilirubine, et sur un plan plus général des mécanismes intimes des fonctions de l'hépatocyte. Il reste sur ce point de nombreuses

incertitudes qui nécessiteront de nouvelles recherches. Ceci justifie le regain d'intérêt que l'on porte actuellement au problème des cholémies familiales et en particulier au syndrome décrit par DUBIN et JOHNSON.

VU
STRASBOURG le 20/2/1968
Le Président de Thèse
Signé J. WARTER

VU et approuvé
STRASBOURG le 20/2/1967
Le Doyen de la Faculté
Signé : J. CLAVERT

# B I B L I O G R A P H I E

ALBOT (G.) & Coll. - Essai sur l'interprétation diagnostique l'épreuve de la bromesulfonephtaleïne.
Sem. Hop. Paris 1965; 31 ; 1851-1886.

ASKIRELI (E.), BRANDSTETTER (S.) & GELLEI (B.). - IV. Ictère chronique idiopathique. Considérations nouvelles et présentations de 12 observations.
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35 ; n° 2; 123-132 (Bibliogr.).

BARONE (P.), INFERRERA (C.), TIGANO (F.). - Studio clinico, istochimico ed ultrastrutturale si due casi di sindrome di Dubin-Johnson-Rotor.
Archivio Italiano di anatomia e istologia pathologica Vol. XXXIX - Fasc. VI - 1965; 431-478.

BRETTE (R.) & Coll. - "A propos de deux cas de la maladie de Dubin-Johnson".
Arch. Mal. Dig. 1964; 53; 727-35.

BRETTE (R.), PASQUIER (J.), TISSOT (A.). - Les ictères métaboliques constitutionnels.
Journal de Médecine de Lyon 1965; 3 ; 511-541.

BRETTE (R.), TOLOT (F.), TISSOT (A.) & BRYON (P.). - A propos de 2 cas de maladie de Dubin-Johnson.
Arch. Mal. App. dig., juin 1964; 53; n° 6; 727-735.

BRISBOIS (P.). - Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ? En réalité : mélanose hépatosplénique avec ictère chronique à bilirubine directe. B. - Données de la littérature concernant l'étude clinique, biologique et anatomique de la maladie de Dubin-Johnson.-
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35; N° 2; 63-74.

BRISBOIS (P.). - Etude clinique biologique et anatomique de la maldie de Dubin-Johnson.
Rev. med. chir. mal. Foie, rate et pancréas, 1960; 35; n° 2, 63-74, in Méd. Afr. noire, 16 au 31 oct. 1960; 7; N° 20; 421.

BURCKA (E. R.), BRICK (R. I.), et WOLFE (H.R.). - "Lipochrome" hepatosis without jaundice : a variant of the Dubin-Johnson syndrome. Am. J. Med. Sc., 1961, 242, 746-749.

CAROLI (J.). - Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ?
En réalité : mélanose hépatosplénique avec ictère

chronique à bilirubine directe. A.-Signes cliniques, endoscopiques et biologiques concernant un cas de Dubin-Johnson.
Revue. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35; N° 2; 57-62.

CAROLI (J.). - Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ? En réalité : mélanose hépatosplénique avec ictère chronique à bilirubine directe. G.- Commentaire en matière de conclusion.
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35; N° 2; 98

CAROLI (J.). - A propos des ictères chroniques idiopathiques
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35; n° 2; 55-56.

CAROLI (J.) & CHARBONNIER (A.). - Les ictères chroniques idiopathiques de l'adulte.
Entretiens de Bichat (Médecine), 1960; 267-274.

CAROLI (J.), JULIEN (C.) & POUSSET (J.L.). - La maladie de Dubin-Johnson, mélanose hépatique. Evolution des idées concernant la nature mélanique du pigment intrahépatique et contribution nouvelle à propos d'un cas avec mélanurie.
Rev. méd. chir. mal. Foie, juin 1965; 40; n° 3; 133-158, 10 fig. (Bibliogr.).

CATTAN (R.), ACAR (J.), RANGIER (M), JOUBAUD (A.) & HABIB (R.).- Maladie de Dubin-Johnson avec mélanurie.
Sem. Hôp. Paris, 28 nov. 1960; n° 55; 3019-3021, 2 fig. (Bibliogr.).

CHARBONNIER (A.) & BRISBOIS (P.). - I. Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ? En réalité : mélanose hépatosplénique avec ictère chronique à bilirubine directe.- C. - Note sur l'épuration de la bromesulfonaphtaléine dans cet ictère de Dubin-Johnson.
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35; N° 2; 75-78.

CHEVREL (M.L.); FERRAND (B.) et KERISIT (J.)et(L.) : Etude histochimique, chimique et spectrographique du pigment hépatique de la maladie de Dubin-Johnson.
Arch. Ana. Path., 1966, 14, 260-263

COPPO (M.), AGNULUCCI (M.T.) & MUSCATELLO (U.). - Syndrome de Dubin-Johnson.
Rev. méd. chir. mal. Foie, juin 1965; 40; N° 3; 127-132.

CUSSAC (Y.), PORTE (A.), MANDARD (J.C.), VOEGTLIN (R.), CARBILLET (J.F.); & TOUJAS L. - Modifications ultrastructurales des hépatocytes dans un cas d'ictère chronique idiopathique de type Dubin-Johnson.
Ann. Anat. Path. (Paris) 11; 37-54, janvier-mars 1966.

DUBIN (I.N.). - Chronic idiopathic jaundice.
Am. J. of Med., 1958; 24; 268.

DUBIN (I.N.)& JOHNSON (F.B.).- Chronic idiopathic jaundice with unidentifi pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases.
Medicine, 1954; 33; 155.

GANTER (P.); & Coll. - "Pigment hépatique de la maladie de Dubin-Johnson. A propos de l'étude histochimique d'un cas".
Ann. Anat. Pathol. 1963; 8; 541-70.

JOSEPH (R.), NEZELOF (Ch.) & JOB (J.C.). - Ictère chronique idiopathique, type Dubin-Johnson.-
Ann. Péd. (suppl. sem. Hôp. Paris) Juin-juil. 1959, nos 29-30/6-7, 330-336, 4 fig. (Bibliogr.).

JOSEPH (R.), NEZELOF (C.), JOB (J.C.) & PERELMAN (R.). - Ictère chronique idiopathique type Dubin-Johnson
Arch. franç. Péd. 1959; 16; N° 1; 121-126.

LAGERON A. (Mme), PARAF (A.), TRAD (J.), DESCHE S. (Mme). Les surcharges hépatiques primitives à "pigment brun"La Presse-Médicale N° 6 1968 251-254.

LASSERRE (R.). - Un nouveau cas de syndrome de Dubin-Johnson.
Gastru-enterologia, 1966; 105; n° 3; 159,162 (Bibliogr.) (Texte français).

LEVRAT (M.), BRETTE (R.), TISSOT (A.), TRUCHOT (R.) & MOULINIER (B.). -
Ictère chronique type Dubin-Johnson avec mélanurie
Lyon méd. 22 nov. 1964; 96; N° 47; 1127-1142 (Bibliogr.)

MENCZEL (J.) & COHEN (H.A.). - Syndrome de Klinefelter, de Dubin Johnson et de Behcet chez le même malade.
Dermatologica, 1965; 130; n° 3; 173-178 (Bibliogr.) (résumé français).

MINIO (F.) & Coll. - L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères non hémolytiques chroniques congénitaux.
Rev. Int. Hepatol. 16; 323-329; 1966

MINIO (F.), MAGNENAT (P.), GARDIOL (D.), & GAUTIER (A.). - L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques chroniques. I. Dégénérescence mitochondriale dans un cas d'ictère du type Dubin-Johnson
Z. Zellforsch., 1965; 65; 47-56.

MINIO (F.), ALBERTI (F.), GARDIOL (D.), GAUTIER (A.); MAGNENAT (P.) & TORSOLI (A.). - L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques chroniques. II. Etude d'un cas atypique d'ictère à bilirubine directe.
Z. Zellforsch. 1965; 66; 496-503.

MOGENA (H.G.), VALLA JIMENEZ (A.) & GONZALES CAMPOS (C.). - Syndrome de Dubin-Johnson.
Gastro-enterologia, 1964; 101; N° 2; 84-94 (Bibliogr; résumé français).

PATRASSI (G.), De SANDRE (G.) & LEONARDI (P.). - La classification de la cholémie familiale à la lumière des ultrastructures du foie.
Rev. int. Hépat. 1965; 15; 481-487.

PETITE (J.P.). - L'ictère chronique idiopathique de Dubin-Johnson.
Presse méd. 15 janv. 1966; 74; N° 3; 145.

PICHOT-[illegible] (Mme), COUTEL (Y.), JEZEQUEL (Ch;), THOMET (G.) & BOIXEL (J.). - Maladie de Dubin-Johnson. Relation d'une observation familiale.
Arch. franç. Péd. Oct. 1963; 20; N° 8; 1023-1024.

RANGIER (M.) & WEGMANN (R.). - I. Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ? En réalité : mélanose hépato-splénique avec ictère chronique à bilirubine directe. E.- Note sur l'extraction et les propriétés du pigment noir anormal de la rate.
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35; N° 2; 93-94.

RANGIER (M.) & WEGMANN (R.). - I. Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson? En réalité : mélanose hépato-splénique avec ictère chronique à bilirubine directe. H. - Sur la constitution chimique d'une mélanine tumorale. Ses incidences biologiques
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960; 35; N° 2; 99-102.

SALLET (J.) & Coll. - Ictère chronique idiopathique de Dubin-Johnson.
Un nouveau cas comportant de la mélanurie.
B.M. Soc. méd. Hôp. Paris, 1961; 77; N° 22; 23 et 24 761-770 - (Bibliogr.).

SALLET (J.), PERIN (M.), KISSEL, GUILLAINE (J.), KAPLAN (G.) BECART (C.), DELARUE. - Ictère chronique idiopathique de Dubin-Johnson. Un nouveau cas comportant de la mélanurie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1961; 77; 761.

SIMON (G.) & VARONIER (H.S.). - Etude au microscope électronique foie de deux cas d'ictère non hémolytique congénital de type Gilbert.
J. Suisse Méd. 1963; 72; 459-464.

SPRINTZ (H.) & NELSON (R.S.). - Persistent nonhemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome. Libec pigment in liven
Ann. Int. Med. 1954; 41; 952.

STEFANOVIC (S.), NESKOVIC (B.), SAVIN (S.), MILOSAVLJEVIC (A.) DESANKA PROTIC (Mme). - L'ictère chronique avec pigment d'origine inconnue dans les hépatocytes.
Rev. internat. Hépatol. 1958; 8; N° 6; 413-419.

TOLOT (F.). - Ictère chronique de type Dubin-Johnson. A propos d'une observation.
Lyon méd. 10 janv. 1965, 97; N° 2; 71-81.

WEGMANN (R.), ETEVE (J.) & CHARBONNIER (A.). - I. Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ? En réalité : mélanose hépatosplénique avec ictère chronique à bilirubine directe.- D.-Examen histologique et histochimique du foie de l'ictère de Dubin-Johnson.
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960, 35; N° 2; 79-92.

WEGMANN (R.), WEINMANN (S.) & RANGIER (M.). - I. Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ? En réalité : mélanose hépatosplénique avec ictère chronique à bilirubine directe. F.- Spectrographie infra-rouge du pigment noir extrait de la rate.
Rev. méd. chir. mal. Foie, av. 1960, 35; N° 2; 95-97.

WEGMANN (R.), RANGIER (M.), ETEVE (J.), CHARBONNIER (A.) & CAROLI. - Mélanose hépato-splénique avec ictère chronique à bilirubine directe : maladie de Dubin-Johnson. Etude Clinique et biologique de la maldie. Etude histochimique, clinique et spectrographique du pigment normal
Sem. Hôp. Paris, 1960; 36,; 1761-1790.